



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Marina
Pidal Miranda

Tesis doctoral

Funcionamiento cognitivo en
mujeres con fibromialgia:
caracterización, variables
asociadas y efecto de la
neuromodulación

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Neurociencia y Psicología Clínica



TESIS DE DOCTORADO

**FUNCIONAMIENTO COGNITIVO
EN MUJERES CON
FIBROMIALGIA:
CARACTERIZACIÓN, VARIABLES
ASOCIADAS Y EFECTO DE LA
NEUROMODULACIÓN**

Marina Pidal Miranda

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2022





D./Dña. **MARINA PIDAL MIRANDA**

Título de la tesis: **Funcionamiento cognitivo en mujeres con fibromialgia: caracterización, variables asociadas y efecto de la neuromodulación**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirмо que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela, 21 de febrero de 2022.**

Firma electrónica





AUTORIZACIÓN DE LA DIRECTORA / TUTORA DE LA TESIS

**Funcionamiento cognitivo en mujeres con fibromialgia:
caracterización, variables asociadas y efecto de la
neuromodulación]**

D./D^a. DOLORES RODRÍGUEZ SALGADO

D./D^a. M^a TERESA CARRILLO DE LA PEÑA

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D^a. MARINA PIDAL MIRANDA, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declaran también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en los que la participación de la doctoranda fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 21 de febrero de 2022



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no se podría haber llevado a cabo sin la enseñanza y apoyo de mis directoras de tesis M^a Teresa Carrillo de la Peña y Dolores Rodríguez Salgado.

Gracias Maite por haber confiado en mí una tarde en la Casa del Mar, hace ya más años de los que me gustaría reconocer, y por no tirar la toalla a pesar de la intermitencia de mi dedicación.

Loli, gracias por tu calidad como maestra, pero, sobre todo, calidez como amiga; y por tu habilidad para interpretar cada rol según la exigencia de las circunstancias.

“Happiness can be found even in the darkest of times, if one only remembers to turn on the light.” Gracias a quienes han sido luz durante todos estos años:

A todos los integrantes del clan Pidal-Miranda, liderado por Colás y Vi: el mejor equipo.

A la abuela, última conexión con todo en lo que no creemos pero que, quizá, medie en que las cosas nos salgan entre regulín y medio bien.

A mis amigos, especialmente a Milano, Sandra, Borjina, Laura, Susana, Crispi, Antonio, Jaime, Álex, Rodrigo, Pablo, Javi y Paty. No habrá suficientes percebes en el Roncudo para agradeceros vuestra paciencia.

Al elenco de investigadores que, sin lugar a duda, han sido lo más valioso de mi paso por la Universidad y que a base de café, paella y cariño, me mantuvieron cuerda. Ángela, Samuel, Marcos, Pérez y Carina: por hablar tan bien y diferenciaros. A mis compañeros de grupo Alberto, Yolanda y especialmente a Noelia, por ser también cómplice y apoyo ante mis desavenencias o *Marinadas*.

Gracias a Mateo, Leo, Alvus, Álvaro, Adri, Dani, Charlie y Felipe. Por sus abrazos energéticos y porque todavía no he encontrado satisfacción comparable a la de veros aprender a leer.

A todas las mujeres con dolor que de alguna manera han formado parte de este trabajo. No solo por soportar lo tedioso que resulta a veces participar en un estudio de investigación tan largo, también por el afecto que inevitablemente nos profesamos al finalizar el mismo. Les mando mi agradecimiento y un fuerte abrazo, porque este trabajo es para ellas.

Al abuelo Ramón, porque el título más especial sobre mi mesa será siempre el de nieta.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (ref. PSI2016-75313-R) y el Ministerio de Economía y Competitividad (ref. PSI2013-32 45818-R).

María Teresa Carrillo de la Peña ha sido la investigadora principal de ambos proyectos.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay ningún potencial conflicto de interés por parte de Marina Pidal Miranda que pudiese influenciar los resultados de este trabajo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	11
LISTADO DE ABREVIATURAS	13
RESUMEN	16
ABSTRACT	19
1. INTRODUCCIÓN.....	22
1.1. DOLOR CRÓNICO Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	22
1.1.1. <i>Dolor: definición y mecanismos fisiológicos</i>	22
1.1.2. <i>Funcionamiento cognitivo en síndromes con dolor crónico</i>	29
1.1.3. <i>Modelos explicativos para la disfunción cognitiva en el dolor</i>	31
1.2. FIBROMIALGIA Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	34
1.2.1. <i>Fibromialgia: definición, diagnóstico e hipótesis explicativas</i>	34
1.2.2. <i>Funcionamiento cognitivo y fibromialgia</i>	49
1.2.2.1. <i>Perfil neurocognitivo en pacientes con fibromialgia</i>	50
1.2.2.2. <i>Quejas cognitivas en pacientes con fibromialgia: fibrofog</i>	53
1.3. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN FIBROMIALGIA	56
1.3.1. <i>Estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua: tDCS</i>	57
1.3.2. <i>tDCS y mejora cognitiva en fibromialgia</i>	59
2. OBJETIVOS.....	65
3. SESGO ATENCIONAL Y CONTROL INHIBITORIO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA.....	67
3.1. INTRODUCCIÓN	67
3.2. MATERIAL Y MÉTODO	70

3.3.	RESULTADOS	76
3.4.	DISCUSIÓN	83
4.	CARACTERIZACIÓN COGNITIVA DE LA FIBROMIALGIA: FUNCIONAMIENTO EN MEMORIA DE TRABAJO Y QUEJAS COGNITIVAS	90
4.1.	INTRODUCCIÓN	90
4.2.	MATERIAL Y MÉTODO	93
4.3.	RESULTADOS	100
4.4.	DISCUSIÓN	106
5.	QUEJAS COGNITIVAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: PREVALENCIA Y SEVERIDAD, VARIABLES ASOCIADAS E IMPACTO FUNCIONAL	112
5.1.	INTRODUCCIÓN	112
5.2.	MATERIAL Y MÉTODO	114
5.3.	RESULTADOS	117
5.4.	DISCUSIÓN	125
6.	FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON FM: EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL	131
6.1.	INTRODUCCIÓN	131
6.2.	MATERIAL Y MÉTODO	134
6.3.	RESULTADOS	142
6.4.	DISCUSIÓN	149
7.	DISCUSIÓN GENERAL.....	155
8.	CONCLUSIONES	168
9.	CONCLUSIONS	170
	ANEXO I. ARTÍCULOS PUBLICADOS	172
	ANEXO II. PERMISOS PARA EL USO DE IMÁGENES NO PROPIAS	175
	ANEXO III. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	187
	ANEXO IV. DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO	200
	ANEXO V. DICTÁMENES DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	202
	ANEXO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	206

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Evolución de los criterios de clasificación y de diagnóstico de FM.	44
Tabla 2 Características sociodemográficas de las pacientes con FM y de las controles sanas (CS).	76
Tabla 3 Variables clínicas de las pacientes con FM y de las controles sanas (CS).	77
Tabla 4 Datos conductuales (tiempos de reacción y porcentaje de aciertos) en los ensayos Go y NoGo para los estímulos de dolor, neutros y de felicidad.	78
Tabla 5 Número de épocas de EEG empleadas para el cálculo de los ERPs y amplitudes medias de los componentes P3 y N2 (en μV , desviación típica entre paréntesis) para pacientes con FM y participantes sanas (CS) para cada tipo de estímulo.	81
Tabla 6 Características de las pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS).	101
Tabla 7 Rendimiento de pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS) en medidas de memoria de trabajo	102
Tabla 8 Quejas cognitivas subjetivas en pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS).	104
Tabla 9 Correlaciones entre el desempeño en memoria de trabajo y las quejas cognitivas en las pacientes con fibromialgia.	105
Tabla 10 Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con FM.	118
Tabla 11 Medicación farmacológica de las pacientes con FM.	119

Tabla 12 Diferencias en características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con FM según la presencia y severidad de quejas cognitivas.....	121
Tabla 13 Modelo de los predictores de las quejas cognitivas subjetivas en pacientes con FM.	123
Tabla 14 Medidas de funcionalidad en pacientes con FM según la presencia y severidad de las quejas cognitivas	124
Tabla 15 Análisis de regresión para las puntuaciones del FIQ y las quejas cognitivas subjetivas (FSQ I.2) de las pacientes con FM	125
Tabla 16 Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con FM N = 107.....	143
Tabla 17 Características sociodemográficas y clínicas de los grupos y diferencias entre los grupos de pacientes según diana de estimulación	144
Tabla 18 Valores medios de las medidas de memoria de trabajo, de las quejas cognitivas y los síntomas depresivos pre- y post-tratamiento y en el seguimiento a los 6 meses; ANOVAs de las variables pre-tratamiento y ANOVAs de medidas repetidas para determinar el efecto Tiempo y de la interacción Tiempo y Grupo.	148

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Vías ascendentes y descendentes del dolor.....	25
Figura 2 Regiones corticales y subcorticales implicadas en la percepción del dolor, su interconectividad y las vías ascendentes.....	26
Figura 3 Localización de los puntos sensibles en los criterios de clasificación para la Fibromialgia. Imagen basada en “Las tres Gracias” del pintor francés Jean-Baptiste Regnault (1793). Tomada de Wolfe et al., 1990, con el permiso de Arthritis & Rheumatology.....	39
Figura 4 Áreas corporales incluidas en la escala Widespread Pain Index, WPI (ACR, 2010).....	42
Figura 5 Ejemplo tarea Go-NoGo. En este caso, la participante debía responder con un click al rostro de felicidad (estímulo Go) e inhibir la respuesta ante otros estímulos (NoGo).	73
Figura 6 Descomposición de frecuencias temporales del EEG ante caras de dolor, neutras y de felicidad obtenidas de pacientes con FM y controles sanas en ensayos NoGo.	80
Figura 7 Grandes medias de los ERPs en los electrodos Fz y Cz para los ensayos de dolor, neutros y de felicidad en ensayos NoGo en pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS).	82
Figura 8 Ejemplo de la tarea 2-back.....	97
Figura 9 Porcentaje de pacientes con FM con rendimiento deficiente en las medidas de memoria de trabajo.....	103

Figura 10 Prevalencia de quejas cognitivas subjetivas entre las pacientes con fibromialgia según su severidad.....	120
Figura 11 Distribución de la muestra de pacientes con FM en diferentes grupos según la diana cortical de estimulación y grupo placebo con estimulación simulada.....	141

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAPT	ACTTION-APS Pain Taxonomy
ACC	Corteza Cingulada Anterior
ACR	American College of Rheumatology
ACTTION	The Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks
ANOVA	Análisis de Varianza
ANCOVA	Análisis de Covarianza
APS	American Pain Society
AVE	Acontecimiento Vital Estresante
BSI	Brief Symptom Inventory
BDI	Beck Depression Inventory
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CS	Controles Sanas
COI	Corteza Opérculo-Insular
COMT	Catecol O-metiltransferasa
CPM	Conditioned Pain Modulation
CPFDL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
CRC	Cuestionario de Reserva Cognitiva
dB	Decibelios
DLPT	Tegmento pontino dorsolateral
DOT	Digit Ordering Task
DRG	Ganglio de la Raíz Dorsal
EEG	Electroencefalografía
ERP	Event Related Potentials

EVA	Escala Analógico-Visual
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FIQ-R	Fibromyalgia Impact Questionnaire Reivewed
FM	Fibromialgia
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FSQ	Fibromyalgia Survey Questionnaire
GABA	Ácido Gamma Aminobutírico
Glu	Glutamato
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC	Hipocampo
Hz	Hercio o Hertzio
IASP	International Association for the Study of Pain
IC	Corteza Insular
IMC	Índice de Masa Corporal
μ V	Microvoltio
LTP	Potenciación a Largo Plazo
LTD	Depresión a Largo Plazo
L&N	Letters and Numbers
MEP	Potenciales Motores Evocados
MFE-30	Memory Failures of Everyday Life
MSP	Multisite Pain
M1	Corteza Motora Primaria
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NRM	Núcleo del rafe magnus
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAG	Sustancia Gris Periacueductal
PFC	Corteza Prefrontal
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSD	Polysymptomatic Distress Scale
PSS	Perceived Stress Scale
PCS	Pain Catastrophizing Scale
SD	Desviación Típica
SDH	Asta Dorsal de la Médula Espinal
SSS	Symptom Severity Score
S1	Corteza Somatosensorial Primaria
S2	Corteza Somatosensorial Secundaria

TAP	Test de Acentuación de Palabras
tDCS	Transcranial direct current stimulation
tES	Transcranial Electric Stimulation
TR	Tiempo de Reacción
VLP	Núcleo Posterolateral Ventral del Tálamo
WM	Working Memory
WPI	Widespread Pain Index
5-HT	Serotonina

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica que se caracteriza principalmente por la presencia de dolor musculoesquelético generalizado. Aunque su etiología es desconocida, las teorías actuales proponen que puede deberse a una respuesta anormal del sistema nervioso a la estimulación nociva y no nociva, o a déficits de los mecanismos endógenos de analgesia. A pesar de que el dolor es uno de los síntomas más llamativos, este síndrome cursa con la presencia de fatiga, sueño no reparador, cuadros ansioso-depresivos y disfunción cognitiva.

La disfunción cognitiva, o discognición, en la FM abarca tanto dificultades objetivas, medidas a través de pruebas neuropsicológicas, como las quejas cognitivas autoinformadas de las pacientes. Se ha señalado que las pacientes con FM son particularmente vulnerables cuando tienen que ejecutar tareas que implican distracción, gestionar diferentes fuentes de información simultáneas o enfrentarse a ambientes complejos e inestables. Aunque algunos estudios han encontrado afectación en funciones ejecutivas y en la memoria de trabajo de estos pacientes, los resultados no son del todo consistentes y no está clara su relación con las quejas cognitivas o los síntomas clínicos característicos de la FM. La disfunción cognitiva sigue siendo uno de los síntomas más polémicos e ignorados de la FM y, a pesar de su impacto funcional sobre la vida de estas pacientes, con frecuencia se pasa por alto clínicamente

y parece haber sido dejada de lado en la investigación y el tratamiento de la FM.

Para aclarar estos aspectos, en los dos primeros estudios que componen esta tesis doctoral exploramos el rendimiento neuropsicológico en procesos ejecutivos como el control inhibitorio y los diferentes componentes de la memoria de trabajo, junto con la autopercepción subjetiva del estado cognitivo, de pacientes con FM. Nuestro primer estudio reveló que las pacientes no mostraban una peor ejecución que mujeres sanas en una tarea de control inhibitorio ante estímulos con valencia emocional y relacionada con el dolor. Además, los resultados mostraron que las pacientes con FM presentaban un sesgo atencional hacia los estímulos relacionados con la enfermedad, pero éste no era diferente al de las participantes sin dolor. En los resultados del segundo estudio, encontramos que las pacientes no diferían de las controles sanas en su funcionamiento general de la memoria de trabajo a excepción de una única tarea de memoria de trabajo visoespacial, y esta peor ejecución estaba mediada por la presencia de síntomas depresivos, fatiga y dolor. Por otra parte, las pacientes con FM mostraron un mayor nivel de quejas cognitivas subjetivas que las controles sanas, y esta diferencia estaba mediada por la depresión y la fatiga. Además, las quejas cognitivas de las pacientes con FM sólo se asociaron, en cuanto a su funcionamiento objetivo, con una menor capacidad de la memoria de trabajo verbal.

En nuestro tercer estudio se profundizó en el estudio de la discognición subjetiva, encontrándose que un 95% de las pacientes con FM informan padecer problemas de memoria entre moderadas y severas, que aparecen asociadas a la depresión y la fatiga, y que repercuten negativamente en el impacto funcional de la enfermedad.

Ante la falta de un protocolo de intervención dirigido a mejorar la sintomatología cognitiva de estas pacientes, en nuestro cuarto estudio evaluamos la efectividad de la estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS) para tratar la discognición y reducir la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con FM. Comparamos los efectos de la tDCS activa en tres dianas corticales con una estimulación simulada, sobre una serie de medidas objetivas y

subjetivas de funcionamiento cognitivo y una medida de depresión. No se encontraron efectos de la estimulación en ninguna de las medidas cognitivas, a excepción de un índice de memoria de trabajo. El tratamiento tuvo un impacto positivo sobre la sintomatología depresiva, pero éste fue independiente de la diana y del tipo de estimulación.

En conclusión, las pacientes con FM presentan un sutil deterioro específico en el funcionamiento de su memoria de trabajo, así como una elevada preocupación por su estado cognitivo. Nuestros resultados sugieren una desconexión entre el rendimiento neuropsicológico y las quejas subjetivas, y una mediación importante de otras variables clínicas como la fatiga y la depresión. Además, la discognición juega un papel significativo en el impacto funcional de la enfermedad en la vida de las pacientes. Además, si bien nuestros resultados no apoyan la efectividad de la neuromodulación a través de tDCS activa en comparación con la estimulación simulada para la sintomatología cognitiva y anímica en estas pacientes, es urgente identificar intervenciones efectivas que promuevan el mantenimiento y mejora de la función cognitiva y de los síntomas que median sobre ella.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic disease characterized by the presence of widespread musculoskeletal pain. Although its etiology is still unknown, current theories propose that it may be due to an abnormal response of the nervous system to noxious and non-noxious stimulation, or to deficits in endogenous analgesic mechanisms. Although pain is one of the most striking symptoms, this syndrome is also characterized by the presence of fatigue, unrefreshing sleep, anxious-depressive symptoms, and cognitive dysfunction.

Cognitive dysfunction in FM, or dyscognition, encompasses both objective difficulties, measured through neuropsychological tests, and patients' self-reported cognitive complaints. It has been noted that patients with FM seem to be particularly vulnerable when they execute tasks involving distraction or managing different simultaneous sources of information, as well as facing complex and unstable environments. Although some studies have found impairment in executive functions and working memory in patients with FM, the results are not consistent and their relationship with cognitive complaints or characteristic clinical symptoms of FM is unclear. Cognitive dysfunction remains one of the most controversial and overlooked symptoms of FM and, despite its functional impact on the lives of these patients, is often overlooked clinically and appears to have been neglected in FM research and treatment.

To shed light on these issues, in the first two studies comprising this dissertation we explored neuropsychological performance in executive processes such as inhibitory control and different components of working memory in patients with FM, along with their subjective self-perception of cognitive status, of patients with FM. Our first study revealed that patients did not show worse performance than healthy women in an inhibitory control task with emotionally valenced and pain-related stimuli. In addition, the results showed that patients with FM had an attentional bias toward disease-related stimuli, but this was not different from that of participants without pain. In the results of our second study, we found that patients did not differ from healthy controls in their overall working memory performance, except for a single visuospatial working memory task, and this worse performance was mediated by the presence of depressive symptoms, fatigue, and pain. On the other hand, FM patients showed a higher level of subjective cognitive complaints than healthy controls, and this difference was mediated by depression and fatigue. Moreover, the cognitive complaints of FM patients were only associated, in terms of objective functioning, with lower verbal working memory capacity.

In our third study, we delved into the study of subjective dyscognition, finding that 95% of FM patients report moderate to severe memory problems, which appear associated with depression and fatigue, and with a significant role on the functional impact of fibromyalgia on patients' lives.

In the absence of an intervention protocol aimed at improving the cognitive symptomatology of these patients, in our fourth study, we evaluated the effectiveness of transcranial direct current electrical stimulation (tDCS) to treat dyscognition and reduce the severity of depressive symptoms in patients with fibromyalgia. We compared the effects of active tDCS on three cortical targets with sham stimulation on a series of objective and subjective measures of cognitive functioning and a measure of depression. No effects of stimulation were found on any of the cognitive measures, except for a working memory index. Treatment had a positive impact on depressive symptomatology, but this was independent of the target and type of stimulation.

In conclusion, FM patients present a subtle specific impairment in their working memory functioning, as well as a high concern for their cognitive status. Our results suggest a disconnect between neuropsychological performance and subjective complaints, and an important mediation of other clinical variables such as fatigue and depression. Furthermore, dyscognition plays a significant role in the functional impact of the disease on patients' lives, and therefore it is urgent to identify effective interventions that promote the maintenance and improvement of cognitive function, such as tDCS.

In conclusion, FM patients present a subtle specific impairment in their working memory functioning, as well as a high concern for their cognitive status. Our results suggest a disconnection between neuropsychological performance and subjective complaints, and an important mediation of other clinical variables such as fatigue and depression. Furthermore, dyscognition plays a significant role in the functional impact of the disease on patients' lives. Although, while our results do not support the effectiveness of neuromodulation through active tDCS compared to sham stimulation for cognitive and mood symptomatology in these patients, there is an urgent need to identify effective interventions that promote the maintenance and improvement of cognitive function and the symptoms that mediate it.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DOLOR CRÓNICO Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

1.1.1. Dolor: definición y mecanismos fisiológicos

El dolor se describe como una experiencia subjetiva multidimensional influenciada no solo por factores biológicos, si no también psicológicos, personales y sociales. La asociación internacional para el estudio del dolor (*International Association for the Study of Pain*, IASP) lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño”. Es importante hacer hincapié en que, más que una modalidad puramente sensorial, el dolor es una percepción, ya que para que sea experimentado conscientemente se requiere de un procesamiento cognitivo.

Atendiendo a su fisiopatología, el dolor que aparece en los individuos después de un estímulo que produce daño se denomina nociceptivo (visceral si procede de órganos internos o vísceras, y somático si se trata del resto de tejidos). Cuando es el sistema somatosensorial el que se altera por una lesión o enfermedad demostrables, aparecerá el dolor

neuropático. Este engloba, además, cualquier tipo de dolor persistente, ya sea de localización somática o visceral, que con el tiempo desarrolle cambios en las estructuras nerviosas involucradas en su transmisión. Recientemente, se ha descrito también el dolor nociplástico como aquel que surge de una alteración de la nocicepción a pesar de no haber pruebas claras de un daño tisular real o amenazante que provoque la activación de los nociceptores periféricos, ni pruebas de una enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor (IASP, 2017).

Según su duración, el dolor puede ser considerado agudo o crónico. El dolor agudo es una respuesta normal, fisiológica y predecible del organismo frente a una agresión química, física o traumática. Es limitado en el tiempo: persiste mientras dura el proceso de curación o cicatrización de los tejidos. El dolor agudo es un síntoma, actúa como señal de alarma que advierte ante un daño presente o inminente, permitiendo poner en marcha los mecanismos de evitación para proteger al organismo y aumentar la supervivencia del individuo y, de esta forma, desempeña un papel adaptativo. Sin embargo, cuando el dolor persiste más de 3-6 meses desde el momento de la agresión tisular, deja de cumplir esta función protectora y por tanto de tener una utilidad biológica, convirtiéndose así en una fuente inútil de sufrimiento. Entonces, es considerado dolor crónico.

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la clasificación internacional de enfermedades CIE-11 (ICD-11; *World Health Organization*, 2019), distingue siete categorías de dolor crónico: dolor crónico primario, por cáncer, postquirúrgico o postraumático, neuropático, orofacial y cefalea, visceral crónico y musculoesquelético. Separa estas categorías en dos entidades: el dolor crónico primario (caracterizado por alteración funcional o estrés emocional no explicable por otra causa), que se plantea como una enfermedad en sí misma; y el dolor crónico secundario, que es una entidad donde el dolor es un síntoma de una condición clínica subyacente. La CIE-11 clasifica la fibromialgia como una patología de dolor generalizado crónico primario. y describe el dolor generalizado crónico como un dolor difuso que afecta a un mínimo de 4 de las 5 regiones del cuerpo y que se asocia con malestar emocional (ansiedad, ira o frustración, o estado depresivo)

o discapacidad funcional (interferencia con las actividades de la vida diaria y menos participación social).

Mecanismos fisiológicos del dolor

Ante la presencia de un estímulo nocivo, el mecanismo básico del dolor experimenta tres eventos: transducción, transmisión y modulación, que describiremos a continuación.

El proceso de nocicepción comienza cuando un grupo de receptores sensoriales se activan como respuesta a un estímulo mecánico, térmico o químico, de energía suficiente para dañar potencial o realmente un tejido (Sherrington, 1906). Estos receptores, denominados nociceptores, son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias, capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y dañinos. Existen dos tipos de nociceptores: aquellos que se activan ante estímulos térmicos y mecánicos, que transmiten una señal rápida a través de fibras mielinizadas A δ y responsables de transmitir el dolor agudo y bien localizado, conocido como “primer dolor”; y los que responden a presión y temperatura, de conducción más lenta, conectadas a fibras amielínicas C responsables de transmitir el dolor apagado, difuso y quemante, el “segundo dolor”. Son estos últimos los involucrados en el dolor crónico.

Tras ser activados los nociceptores, el estímulo nocivo se transduce en señal eléctrica. A continuación, a través de las fibras aferentes primarias, la señal se propaga desde su campo receptivo hasta las neuronas de proyección en el asta dorsal de la médula espinal (SDH en la Figura 1), o a los núcleos del trigémino en el caso de la sensibilidad facial.

En el asta dorsal se establece sinapsis con neuronas aferentes de segundo orden. Estas son neuronas de rango dinámico amplio y responden a estímulos de diferente intensidad, tanto dolorosos como no dolorosos. De esta forma, integran estímulos nociceptivos transmitidos por fibras A δ y C con estímulos no nociceptivos provenientes de fibras A β por lo que, en ocasiones, un estímulo normalmente no doloroso podría llegar a ser percibido como doloroso, y viceversa.

Se consideran dos vías para la transmisión de señales: la vía ascendente y la vía descendente. La vía ascendente conduce información sensorial desde la periferia a través de la médula espinal hacia el cerebro, mientras que los nervios que van desde el cerebro hasta los órganos reflejos a través de la médula espinal se conoce como la vía descendente (Yam et al., 2018) (ver figura 1). A través de las vías ascendentes del dolor, las neuronas de segundo orden envían proyecciones a diversas regiones encefálicas.

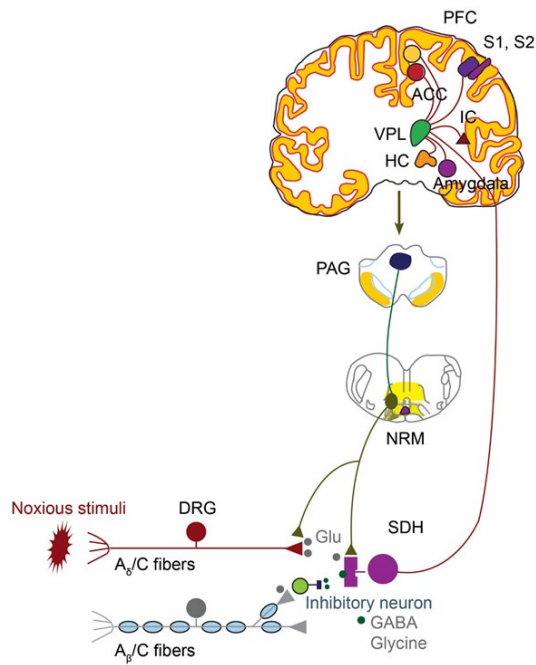


Figura 1 Vías ascendentes y descendentes del dolor.

ACC, corteza cingulada anterior; DRG, ganglio de la raíz dorsal; GABA, ácido gamma aminobutírico; Glu, glutamato; HC, hipocampo; IC, corteza insular; NRM, núcleo del rafe magnus; PAG, sustancia gris periacueductal; PFC, corteza prefrontal; S1, corteza somatosensorial primaria; S2, corteza somatosensorial secundaria; SDH, asta dorsal de la médula espinal; VPL, núcleo posterolateral ventral del tálamo. Figura de McCarberg & Peppin (2019), con el permiso de Pain Medicine.

Se han identificado un gran número de vías ascendentes del dolor, cuya contribución particular a la transmisión dolorosa permanece en muchos casos aún por elucidar (para una revisión, ver Millan, 1999). El haz espinotalámico, situado en la sustancia blanca de la médula espinal, es la vía más importante para el ascenso de estas señales. Así, un subconjunto de las neuronas de proyección transmite la información sensorial hasta el tálamo, llegando a la corteza somatosensorial a través de neuronas de tercer orden, proporcionando información sobre la intensidad y la localización del estímulo nocivo.

Otras neuronas de proyección se dirigen, a través de la amígdala y de conexiones del núcleo parabraquial, a las cortezas cingulada e insular, contribuyendo así a la experiencia de dolor. Es en la corteza cerebral donde se desencadena la percepción consciente del dolor, las actividades subconscientes y las respuestas neuromoduladoras efectoras, endocrinas y emocionales. Todavía es objeto de estudio identificar las áreas corticales implicadas en la percepción del dolor pero, Apkarian y colaboradores (2005), identifican las áreas somatosensoriales primaria y secundaria (S1 y S2), la corteza insular (IC), la corteza prefrontal (PFC), la corteza cingulada anterior (ACC) y el tálamo como las seis regiones cerebrales que más se activan durante el procesamiento del dolor (Figura 2).

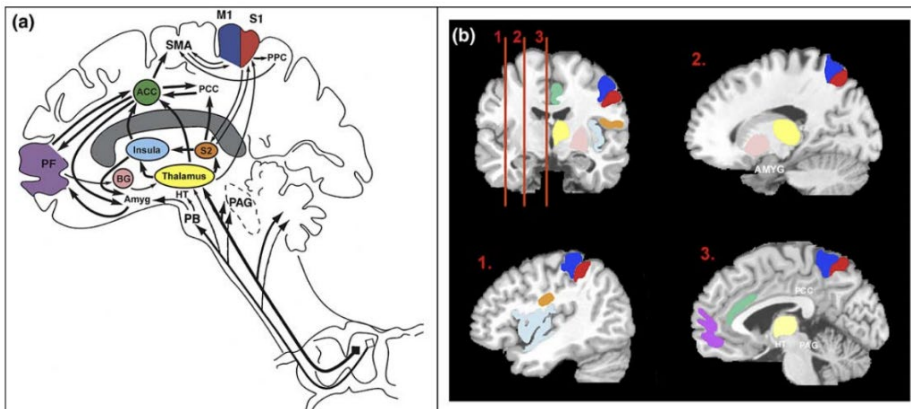


Figura 2 Regiones corticales y subcorticales implicadas en la percepción del dolor, su interconectividad y las vías ascendentes.

El esquema (a) muestra las regiones, su interconectividad y las vías aferentes. A la derecha, (b) las áreas correspondientes a las mostradas en el esquema se muestran en una resonancia magnética anatómica, en un corte coronal y tres cortes sagitales. Las áreas resaltadas son las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria (S1, S2, rojo y naranja), la corteza cingulada anterior (ACC, verde), la ínsula (azul), el tálamo (amarillo) y la corteza prefrontal (PF, púrpura). Otras regiones indicadas son: corteza motora primaria y suplementaria (M1 y SMA), corteza parietal posterior (PPC), corteza cingulada posterior (PCC), ganglios basales (BG, rosa), hipotálamo (HT), amígdala (AMYG), núcleos parabraquiales (PB) y sustancia gris periacueductal (PAG). Figura de Apkarian et al. (2005), con el permiso de European Journal of Pain.

Hasta finales del siglo XIX, se consideraba que la conducción del dolor se realizaba a través de vías específicas y exclusivas para la nocicepción, tal como ilustraba la Teoría Cartesiana. Se entendía la conducción de los estímulos nociceptivos como el extender de una cuerda, con un inicio en el extremo periférico de los nervios que se desplaza a través de los ellos hasta la corteza somatosensorial específica. Desde principios del siglo XX, se han propuesto múltiples teorías para explicar los mecanismos que el organismo activa con el fin de inhibir o potenciar los estímulos dolorosos. En 1965, Melzack y Wall sugirieron que la información nociceptiva que llega al asta dorsal de la médula espinal desde la periferia no se transfiere automáticamente a los centros superiores. Según su “teoría de la compuerta”, los procesos neuronales integrados en el asta dorsal de la médula espinal modifican la señalización del dolor antes de su envío a los centros supraespinales (Melzack & Wall, 1965). Más tarde, en 1969, se demostró que la estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal (PAG) inducía analgesia suficiente como para llevar a cabo una cirugía (Reynolds, 1969). Los trabajos posteriores revelaron que la estimulación química (generalmente de glutamato) y eléctrica de numerosas estructuras cerebrales puede modular la nocicepción a través de vías que descienden directamente al asta dorsal de la médula espinal (Willis, 1988).

En la actualidad, se reconoce que la transmisión nociceptiva experimenta una compleja modulación a nivel periférico, medular y central, desde la génesis del impulso nervioso hasta su percepción como sensación dolorosa. La modulación nociceptiva es el proceso por el cual

la señal dolorosa puede ser modificada a lo largo del sistema nervioso, permitiendo el control facilitador o nociceptivo (amplificando la respuesta, como en la sensibilización) y el control inhibitorio o antinociceptivo (suprimiendo las señales de dolor ascendentes, por ejemplo, durante situaciones que amenazan la vida). Esto contribuye a comprender las diferencias observadas entre individuos en cuanto a su experiencia dolorosa.

Las regiones involucradas en estas vías descendentes incluyen diferentes zonas corticales, como la ínsula, el cíngulo, y las cortezas frontal y parietal, diferentes núcleos del hipotálamo, la sustancia gris periacueductal (PAG), los núcleos del rafe y otros núcleos de la médula rostral ventral (RVM). La vía PAG-RVM-SDH, denominada vía moduladora del dolor descendente, es la mejor estudiada (Heinricher et al., 2009). La PAG es el principal centro de control de la modulación descendente del dolor (Mason, 2012), y su función es integrar la información recibida de los centros superiores del cerebro, incluidos el hipotálamo, la amígdala y el lóbulo frontal, así como recibir la entrada nociceptiva ascendente del asta dorsal de la médula espinal. El PAG regula el procesamiento de la información nociceptiva en el asta dorsal de la médula espinal a través de las neuronas de proyección a la médula ventral rostral (RVM) y al tegmento pontino dorsolateral (DLPT).

La conectividad funcional alterada del sistema de modulación descendente del dolor desempeña un papel fundamental en las condiciones de dolor crónico (Bourne et al., 2014), como la migraña (Mainero et al., 2011; Marciszewski et al., 2018), la neuropatía diabética dolorosa (Segerdahl et al., 2018) y la fibromialgia (Brietzke et al., 2019); contribuyendo a la hiperalgesia (aumento del dolor ante un estímulo que normalmente provoca dolor) y/o a la alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no provocaría dolor).

1.1.2. Funcionamiento cognitivo en síndromes con dolor crónico

Además de los síntomas sensoriales, como la hiperalgesia y la alodinia, el dolor crónico suele coexistir con otros síntomas comórbidos con efectos adversos sobre el funcionamiento y calidad de vida de los pacientes. Es una conclusión muy extendida, a través de medidas objetivas y de reportes de los propios pacientes, que el dolor crónico se asocia con un deterioro del rendimiento cognitivo (Berryman et al., 2014; Ferreira et al., 2016; Moriarty & Finn, 2014).

Sin embargo, el de la disfunción cognitiva es un área de investigación compleja, ya que existen considerables dificultades inherentes al intento de investigar los efectos del dolor crónico en el funcionamiento cognitivo, entre otros motivos debido a la heterogeneidad de las muestras y a la presencia de comorbilidades. Existen numerosos síndromes que cursan con dolor crónico que no sólo sufren el dolor de forma aislada, sino que experimentan otros síntomas como depresión, ansiedad, fatiga, problemas de sueño, historia de traumatismos craneoencefálicos, afecciones médicas comórbidas y efectos secundarios de medicamentos. Cualquiera de estas variables por sí mismas pueden subyacer a la percepción de una disfunción cognitiva o a la presencia de alteraciones cognitivas mensurables. Además, estas variables, presentes durante una evaluación neurocognitiva, son difíciles de aislar estadísticamente, lo que hace muy complejo atribuir sin ambigüedades el deterioro cognitivo directamente a la experiencia del dolor crónico.

Parece que hay suficientes evidencias procedentes de investigaciones con pacientes con dolor crónico que apoyan la teoría de que el dolor está asociado a un peor rendimiento cognitivo (Berryman et al., 2013, 2014; Higgins et al., 2018; Moriarty et al., 2011) y, particularmente, entre pacientes de mayor edad y pacientes con fibromialgia (Higgins et al., 2018).

Se ha investigado la alteración del procesamiento cognitivo en varios síndromes de dolor crónico comunes, como fibromialgia (Bell et al.,

2018), migraña (Bar-On Kalfon et al., 2016), artritis reumatoide (Oláh et al., 2020) o esclerosis múltiple (Benedict et al., 2020). Los estudios que han surgido en la última década han llamado especialmente la atención sobre los efectos del dolor sobre la memoria, la atención y funciones ejecutivas, y sobre la velocidad de procesamiento (para una revisión, Khera & Rangasamy, 2021). Berryman y colaboradores publicaron en 2013 un metanálisis en el que incluían 24 estudios, y concluían que estos pacientes obtienen peores resultados en las pruebas de memoria de trabajo que los participantes sanos. Pedían cautela a la hora de interpretar esos resultados, ya que en los trabajos incluidos se abarcaban 9 constructos de memoria de trabajo diferentes, a través de 21 pruebas de memoria distintas y en 9 poblaciones de dolor crónico lo cual dificulta su generabilidad (Berryman et al., 2013).

En cuanto a la atención, se han demostrado déficits en una amplia variedad de trastornos de dolor crónico como la FM, la neuropatía diabética, el dolor lumbar crónico, el trastorno asociado al latigazo cervical, así como en grupos heterogéneos de pacientes con dolor crónico, aunque no en pacientes con migraña (Moriarty et al., 2011). Algunos estudios concluyen que es en tareas complejas de atención que pueden requerir de las funciones ejecutivas, como las que implican interferencia o cambio atencional (Karp et al., 2006; Verdejo-García et al., 2009; Weiner et al., 2006), o que suponen una toma de decisiones y la autorregulación emocional implicando un funcionamiento ejecutivo superior, donde la capacidad atencional de estos pacientes se muestra más comprometida (Apkarian et al., 2005; Solberg Nes et al., 2009; Verdejo-García et al., 2009).

En conjunto, estos hallazgos indican que el dolor crónico puede estar asociado a un aumento de la impulsividad o a un deterioro del control atencional. Berryman y colaboradores, en un metanálisis posterior sobre funciones ejecutivas en pacientes con dolor crónico, encontraron pruebas consistentes de deficiencias de pequeñas a moderadas en inhibición de la respuesta, funciones ejecutivas complejas y cambio atencional. Informaron sobre un riesgo de sesgo moderado-alto de los estudios incluidos en su revisión, considerando como mayor riesgo el proveniente de la falta de poder estadístico debido al pequeño tamaño de las muestras (Berryman et al., 2014). Además, estudios recientes

muestran una menor precisión en las tareas de cambio atencional y atención dividida en pacientes con FM (Moore et al., 2019).

En la investigación sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con dolor crónico también se han tenido en cuenta las quejas que los propios pacientes reportan acerca de su estado cognitivo. Iverson y McCracken publicaron que el 42% de los pacientes que buscaban tratamiento para el dolor crónico sin antecedentes de traumatismo craneal reportaba al menos un problema cognitivo (olvido, dificultad para mantener la atención o dificultad con la atención y el pensamiento) (McCracken & Iverson, 2001). Por su parte, Roth y colaboradores, mostraron que un 62% de su muestra de pacientes con dolor crónico se quejaba de problemas moderados o severos en al menos uno de los ítems del *Brief Symptom Inventory* (BSI, Derogatis, 1992), entre los que se encuentran problemas para recordar, el tener que comprobar lo que haces, quedarse con la mente en blanco, problemas de concentración y dificultad para tomar decisiones (Roth et al., 2005).

1.1.3. Modelos explicativos para la disfunción cognitiva en el dolor

Los mecanismos exactos por los que interactúan el dolor y la cognición todavía están por esclarecer. Ante los múltiples estímulos que nos rodean, es imprescindible dar prioridad a unas entradas sobre otras para mantener la coherencia y promover o mantener la atención de forma adaptativa (Legrain, Damme, et al., 2009). Se han descrito dos modos de selección atencional (Corbetta & Shulman, 2002; Yantis, 2000): por una parte, la selección descendente o *top-down* es un proceso intencionado, dirigido a un objetivo y que prioriza la información relevante, amplificando la actividad de las neuronas que responden a los estímulos relevantes e inhibiendo la actividad de las que responden a los estímulos irrelevantes (Desimone & Duncan, 1995). Por otra parte, la selección ascendente o *bottom-up* se corresponde con una captación involuntaria de la atención por parte de los propios eventos, impuesta por los estímulos más salientes de nuestro entorno, independientemente del control intencional. Ambas vías comparten un mismo sustrato

neural, la red atencional fronto-parietal (Katsuki & Constantinidis, 2014). Según la hipótesis de recursos cognitivos limitados, en la que atención al dolor y a una tarea cognitiva compiten por una cantidad finita de recursos cerebrales (Cioffi, 1991; Eccleston & Crombez, 1999; Friedman & Polson, 1981; Norman & Bobrow, 1975), cuando un estímulo "compite" con otro por los mismos recursos neurales, el procesamiento de uno de ellos -o de ambos- se verá perjudicado (Norman & Bobrow, 1975).

El dolor es una advertencia de peligro para el organismo: interrumpe, distrae y exige atención (Price, 1988), y la captación involuntaria de la atención por parte del dolor es una característica fundamental de su función de alarma (Legrain et al., 2009). Como mecanismo explicativo de los déficits cognitivos en pacientes con dolor crónico, Legrain y colaboradores (2009) sugirieron que los estímulos dolorosos continuados repercuten en los mecanismos de control atencional *top-down*, que filtran los estímulos irrelevantes para la tarea. De esta forma, el dolor interrumpe la atención y consume recursos que de otro modo se dirigirían al rendimiento cognitivo (Crombez et al., 1999, 2013; Legrain, Perchet et al., 2009; Van Damme et al., 2010). Además, varios estudios han informado de una asociación entre el dolor crónico y la hipervigilancia o sesgo atencional (Asmundson et al., 1997, 2005; McDermid et al., 1996; Roelofs et al., 2002), de forma que las sensaciones corporales podrían tener un mayor peso atencional en las personas con dolor crónico (Legrain et al., 2011), y la atención constante centrada en las amenazas al estado del cuerpo limitaría la cantidad de recursos disponibles para realizar otras funciones cognitivas.

Por otra parte, la percepción, procesamiento, transmisión y modulación del dolor implican cambios estructurales, funcionales y químicos en múltiples áreas cerebrales corticales y subcorticales (Apkarian et al., 2009; Farmer et al., 2011, 2012; Moseley & Flor, 2012; Tracey & Bushnell, 2009; Wand et al., 2011). Estos cambios se han observado en redes neuronales comunes tanto al dolor como al rendimiento cognitivo (Seminowicz & Davis, 2007; Wiech et al., 2005). Hart y colaboradores hipotetizan que, dado que los principales sistemas neurales implicados

en el dolor y la cognición están estrechamente relacionados, estos pueden mostrar un papel modulador bidireccional (Hart et al., 2000).

Uno de los ejemplos más conocidos y mejor estudiados de modulación cognitiva del dolor es el de la analgesia con placebo (Villemure et al., 2002), aunque cada vez se reconocen más técnicas psicológicas como la atención plena o *mindfulness*, la meditación o la distracción, que se adoptan en programas de intervención del dolor por sus efectos analgésicos. Se cree que la reducción del dolor se consigue mediante un proceso *top-down*, en el que se reduce la actividad cerebral relacionada con el dolor especialmente en las cortezas somatosensorial, insular y cingulada primaria y secundaria (Bushnell et al., 1999; Tracey & Bushnell, 2009; Valet et al., 2004; Wiech et al., 2005).

Los determinantes de la presencia de quejas cognitivas en pacientes con dolor crónico no han sido suficientemente estudiados. Éstas pueden significar la presencia de un verdadero deterioro del funcionamiento cognitivo, o bien pueden representar la percepción del paciente de un deterioro cuando no lo hay y estar relacionadas con otros síntomas que suelen coocurrir en los síndromes que cursan con dolor crónico (Chu et al., 2020; Gelonch et al., 2017; Pranckeviciene et al., 2017). Los grupos de Roth y McCracken encontraron que la ansiedad, la depresión, la fatiga y la preocupación relacionada con el dolor o catastrofismo, estaban relacionadas con la presencia de quejas cognitivas (McCracken & Iverson, 2001; Roth et al., 2005). Se ha sugerido que las quejas de memoria en los pacientes con dolor crónico podrían explicarse en gran medida por sintomatología relacionada con el estado de ánimo, como ansiedad y depresión, de forma que los individuos hacen autoevaluaciones negativas sobre sí mismos y sus capacidades (Muñoz & Esteve, 2005), y cabría esperar que las quejas de memoria disminuyesen al ser aliviado el malestar emocional.

En conclusión, se han implicado varios factores en la génesis de las alteraciones cognitivas en las enfermedades que cursan con dolor crónico. Además, como se menciona sobre estas líneas, los procesos que generalmente concurren con este tipo de síndromes, como trastornos afectivos o alteraciones de sueño, así como el consumo de ciertos fármacos, podrían repercutir negativamente en el cuadro cognitivo de estos pacientes. En conjunto, estas observaciones

proporcionan mecanismos plausibles que sustentan y fomentan la creencia generalizada entre la comunidad clínica de que el dolor crónico se asocia a un deterioro de las funciones cognitivas.

A continuación, ofrecemos una introducción sobre la fibromialgia, el síndrome de dolor crónico en el que se centra esta tesis, y sobre los aspectos cognitivos asociados a esta enfermedad.

1.2.FIBROMIALGIA Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

1.2.1. Fibromialgia: definición, diagnóstico e hipótesis explicativas

La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético que se presenta de forma generalizada, difusa y persistente, y que en algunos casos puede llegar a ser incapacitante. La presencia de dolor crónico suele coexistir con un amplio rango sintomatológico, principalmente fatiga, problemas de sueño, parestesias, rigidez articular, cefaleas y sensación de hinchazón en las manos; así como alteraciones a nivel emocional y cognitivo como ansiedad, depresión y trastornos de concentración y memoria (Arnold et al., 2019).

Desde mediados del siglo XIX, se encuentran descripciones de síntomas atribuibles a la FM. El término "fibrositis" fue introducido por primera vez por el neurólogo británico Sir William Gowers en 1904. En su artículo, mencionaba la presencia de dolor espontáneo y sensibilidad a la presión mecánica, fatiga, trastornos del sueño y agravamiento de los síntomas por la exposición al frío agudo y por el sobreesfuerzo muscular (Gowers, 1904).

En 1977, Smythe publica un capítulo de 10 páginas sobre el síndrome de fibrositis en el que lo describe como un síndrome de dolor generalizado que cursa con fatiga, falta de sueño, rigidez matutina y malestar emocional como trauma y angustia. Especificó también los

lugares de puntos sensibles, muchos de los cuales se utilizarían posteriormente en los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990. Además, en 1975 publica junto con Moldofsky el primer estudio con encefalografía, en el que destacaron que las pacientes con fibrositis mostraban un patrón de inclusión de ondas alfa, propias del sueño superficial, en el registro de ondas delta del sueño profundo, dando la impresión de un sueño no reparador (Smythe & Moldofsky, 1977).

La caracterización clínica de la fibromialgia en un estudio controlado no se publicó hasta principios de los años 80, cuando Yunus y colaboradores publicaron el primer protocolo formal (Yunus et al., 1981). Comprendieron que el término “fibrositis” era en realidad erróneo, ya que no existían pruebas concretas de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad, y propusieron el término “fibromialgia”. En este estudio, además, confirmaron que los síntomas previamente descritos de dolor, fatiga y falta de sueño eran significativamente más frecuentes en las pacientes con FM que en los sujetos de control sanos de la misma edad y sexo. Demostraron por primera vez que el número de puntos sensibles era también significativamente mayor en las pacientes con FM, e incluyeron además síntomas no descritos anteriormente como hinchazón subjetiva de los tejidos, parestesia, síndromes asociados al síndrome del intestino irritable, cefaleas de tipo tensional y migrañas. Así, esta documentación de múltiples síntomas elevó la fibromialgia a un nivel de síndrome. Estos criterios se emplearon en la literatura hasta que, en 1987, el ACR creó un comité para definir unos criterios diagnóstico, que publicarían en un ensayo clínico multicéntrico en 1990, estableciendo así los primeros criterios de clasificación de la fibromialgia (Wolfe et al., 1990).

Desde 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce el término “Fibromialgia”, tipificándolo en su manual de Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 dentro del apartado M79 (Otros trastornos de los tejidos blandos, código M79.7). En 1994, también ha sido reconocida por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) con el código X33.X8a7.

El hecho de no contar con unos criterios de diagnóstico en su momento dificultó conocer la prevalencia de la fibromialgia y establecer posibles factores de riesgo y diferencias entre grupos poblacionales. Los datos sobre prevalencia oscilan entre el 0.6 % y el 20 % según la población estudiada (Queiroz, 2013; Wolfe et al., 1995). La Sociedad Española de Reumatología publicó un Estudio de la Prevalencia de Enfermedades reumáticas (EPISER, 2016) en el que la prevalencia de fibromialgia reportada en la población general española fue del 2.4%, similar a los resultados obtenidos en la población general norteamericana (Gayà et al., 2020; Wolfe et al., 1995). En el estudio EPIDOR (Estudio Epidemiológico del Dolor en Reumatología en España, 2005), la prevalencia obtenida de los 1.134 pacientes incluidos fue del 12.2 % de los pacientes con dolor crónico (Gamero Ruiz et al., 2005).

La FM constituye un problema de salud de primera magnitud para la comunidad, tanto por su cronicidad como por la afectación a la calidad de vida que produce en las afectadas y sus familiares, y está asociada a un elevado consumo de recursos del Sistema Nacional de Salud (Díaz de Torres et al., 2011). En España, supone el 10-20% de las consultas reumatológicas y el 5-8 % de las consultas de atención primaria, siendo la causa más frecuente de dolor musculoesquelético generalizado y crónico, y una causa común de solicitud de pensión por incapacidad permanente (Sicras-Mainar et al., 2009) y de absentismo laboral (Mas et al., 2008). En un estudio multicéntrico publicado en 2012, Rivera y colaboradores estudian los costes directos e indirectos de la FM en España, resolviendo que el coste total es seis veces mayor en pacientes diagnosticadas que en controles (Rivera et al., 2012). La FM predomina entre las mujeres¹, aunque también puede afectar a los hombres. Se necesitan más investigaciones para aclarar la causa de esta mayor prevalencia de la FM en las mujeres y las estimaciones de la proporción hombre-mujer, ya que las cifras de los estudios existentes hasta ahora varían mucho (Wolfe et al., 2018). A nivel mundial, la prevalencia

¹ Debido a la mayor prevalencia de la FM entre mujeres, en este trabajo nos referiremos a las pacientes en femenino, haciendo referencia a toda la población clínica.

media entre las mujeres fue del 4.2% y del 1.4% en los hombres, con una proporción mujer-hombre de 3:1. En España en particular, la prevalencia de la FM en las mujeres fue del 4.2% frente al 0.2% en los hombres, con una relación mujer-hombre de 21:1 (Gayà et al., 2020; Queiroz, 2013), lo que convierte a esta enfermedad en un factor de desigualdad de género.

Este síndrome afecta a todos los grupos étnicos y a todas las clases socioeconómicas. Es más recurrente en zonas rurales (4.1%) que en entornos urbanos (1.7%) y el nivel de estudios medio es significativamente menor entre las personas con FM que en el resto de la población. El pico de inicio de la enfermedad es en torno a los 40-49 años (Gayà et al., 2020). A pesar de su alta prevalencia en la sociedad, históricamente la FM no ha sido correctamente clasificada como enfermedad ni ha tenido el impacto científico necesario para estudiar adecuadamente su naturaleza.

Diagnóstico de fibromialgia

A lo largo de las últimas tres décadas, se han intentado desarrollar al menos cinco conjuntos de criterios para el diagnóstico y clasificación de FM. Hoy en día, el diagnóstico continúa siendo clínico y no se apoya en ninguna prueba analítica, de imagen o anatomopatológica específica. Para algunos profesionales sanitarios este procedimiento resulta controvertido dada la falta de signos “objetivos”, cuestionándose que la FM sea una condición médica diagnosticable y atribuyendo las quejas de dolor a una manifestación de otros trastornos clínicos o psiquiátricos. El diagnóstico de FM puede demorarse más de 2 años y las pacientes acuden a una media de 3.7 médicos diferentes durante este tiempo (Choy et al., 2010).

Los primeros criterios de clasificación, publicados en 1990 por el Colegio Americano de Reumatología, sirvieron de base para las posteriores actualizaciones (Wolfe et al., 1990). El primer criterio requiere la presencia de historia de dolor generalizado: se considera que el dolor es generalizado si existe en cualquier región del esqueleto axial y en al menos tres de los cuatro cuadrantes corporales (dividiendo el

cuerpo con una línea vertical longitudinal que separa dos hemicuerpos, derecho e izquierdo, y una línea transversal que pasa por la cintura y separa dos mitades, superior e inferior) o, excepcionalmente, sólo dos si son cuadrantes opuestos respecto a los dos ejes de división corporal.

El segundo criterio requiere dolor a la presión en 11 de los 18 puntos sensibles en la palpación digital. Los puntos “sensibles”, “gatillo” o “*tender points*”, son zonas sensibles a los estímulos mecánicos, es decir, presentan un umbral bajo a la estimulación mecánica. Hay 9 pares de puntos bilaterales, situados en las siguientes zonas (Figura 3):

- Occipucio bilateral: en la inserción del músculo suboccipital.
- Cervicales bajas bilaterales: en las caras anteriores de los espacios intertransversos en C5-C7.
- Trapecio bilateral: en el punto medio del borde superior.
- Supraespinoso bilateral: en sus orígenes, por encima de la escápula, cerca del borde interno.
- Segunda costilla bilateral: en las segundas uniones costocondrales, justo al lado de las uniones en las superficies superiores.
- Epicóndilo externo bilateral: 2 cm por debajo de los epicóndilos.
- Glúteo bilateral: en los cuadrantes superiores externos de los glúteos, en el pliegue anterior del músculo.
- Trocánter mayor bilateral: detrás de la prominencia trocantérica.
- Rodilla bilateral: en el tejido subcutáneo de la parte interna, por encima de la línea de la articulación.

explorador, que debe ser el índice o pulgar. Además, estos puntos sensibles no deben mostrar signos inflamatorios. Las pacientes deben cumplir ambos criterios durante al menos 3 meses y la presencia de estos síntomas no debe explicarse por otro trastorno.

Aunque los criterios del ACR de 1990 ayudaron a avanzar en los estudios de investigación de la FM, se trata de criterios de clasificación y no de diagnóstico, es decir, no están pensados para su uso en la práctica clínica. Además, no incluyen los síntomas comúnmente asociados y requieren de un examen de los puntos sensibles que resulta poco práctico para su uso en el ámbito clínico. Así, para optimizar su diagnóstico y detección en fases más precoces, la ACR actualizó los criterios en 2010, publicando una propuesta en la que abandonan el recuento de puntos dolorosos como elemento fundamental del diagnóstico de FM, quedando relegado a un segundo plano. En su lugar, se contemplan la valoración cuantitativa del dolor generalizado y de otras manifestaciones de la FM como cansancio, sueño no reparador, síntomas cognitivos y síntomas orgánicos a través de una escala de dolor generalizado (*Widespread Pain Index*, WPI) y una escala de severidad de síntomas (*Symptom Severity Scale*, SSS). El WPI consta de una lista de 19 zonas dolorosas (cintura escapular izquierda, cintura escapular derecha, cadera izquierda, cadera derecha, mandíbula izquierda, mandíbula derecha, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda, parte superior del brazo izquierdo, parte superior del brazo derecho, parte superior de la pierna izquierda, parte superior de la pierna derecha, pecho, cuello, abdomen, parte inferior del brazo izquierdo, parte inferior del brazo derecho, parte inferior de la pierna izquierda y parte inferior de la pierna derecha, ver figura 4) en la que las pacientes informan de qué puntos le resultan dolorosos (rango de puntuación: 0-19). El SSS (rango de puntuación: 0-12), incluye una primera parte en la que las pacientes evalúan con una escala Likert de 0 a 3 puntos la gravedad de fatiga, la falta de sueño y los síntomas cognitivos; y una segunda que consiste en una lista de 41 síntomas de la que las pacientes deben declarar cuales padecen. (síndrome del intestino irritable, fatiga/cansancio, debilidad muscular, Raynaud, pitidos en los oídos, etc.). Las pacientes tienen que declarar si tienen o no estos síntomas.

Se establecen así tres condiciones para el diagnóstico de la FM:

- Superar una puntuación en el WPI entre 3 y 6, y en la SSS ≥ 9 , o alternativamente una puntuación WPI ≥ 7 y SSS ≥ 5 .
- Haber presentado la sintomatología de forma ininterrumpida durante al menos 3 meses.
- Que el dolor no pueda ser explicado por otra patología (Wolfe et al., 2010).

La incorporación de estas escalas para el diagnóstico de la FM ha permitido el reconocimiento de síntomas característicos de este síndrome como fatiga, alteraciones de sueño, rigidez articular, problemas gastrointestinales, depresión, ansiedad y disfunción cognitiva. Sin embargo, una de las limitaciones de estos criterios de 2010 es que requieren siempre la evaluación de un médico, lo que limita la utilidad de los criterios en muchos entornos de investigación.

En 2011, Wolfe y colaboradores, basándose en esta nueva propuesta diagnóstica, publicaron una modificación para poder completar la información sobre los criterios de forma autoaplicada (Wolfe et al., 2011). Estos criterios difieren sólo ligeramente de los criterios de 2010, pero fueron diseñados para facilitar la labor epidemiológica y de investigación y no para el diagnóstico de pacientes individuales. Además del WPI y del SSS, aportan un índice de gravedad de la FM (*Fibromyalgia Severity Score*), resultado de la suma de las escalas mencionadas. En 2015, Wolfe y colaboradores sugieren un cambio en la nomenclatura de este índice, que pasaría a ser *Polysymptomatic Distress Scale* (PSD, suma de WPI y SSS) (Wolfe et al., 2015).

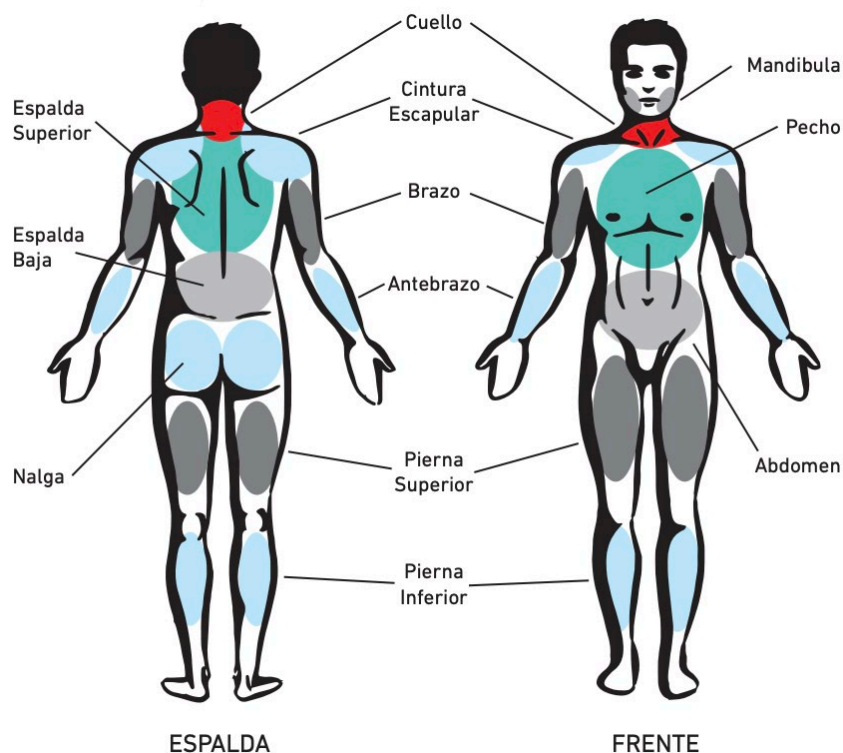


Figura 4 Áreas corporales incluidas en la escala Widespread Pain Index, WPI (ACR, 2010).

En 2016, se publicaron unos nuevos criterios, pero en este caso ya no se tiene en cuenta únicamente su uso en la investigación, sino también en la práctica clínica. Se explicitó cómo los lugares de dolor deben ser evaluados y puntuados, añadiendo un criterio de "dolor generalizado" para evitar la inclusión inapropiada de los síndromes de dolor regional en la definición de FM. Además, restauraron el criterio de 1990 en el que se consideraba el diagnóstico de FM independientemente de las enfermedades concomitantes, y sugiriendo el uso de la *Polysymptomatic Distress Scale* (Ablin & Wolfe, 2017; Wolfe et al., 2016). Por lo tanto, los criterios diagnósticos serían:

- Presencia de dolor generalizado, definido como dolor en 4 o 5 regiones.
- Síntomas presentes en un nivel similar durante 3 meses.
- Índice de dolor generalizado (*Widespread Pain Index*, WPI) ≥ 7 , y puntuación de la escala de gravedad de síntomas (*Symptom Severity Scale*, SSS) ≥ 5 ; ó WPI entre 4-6 y puntuación de la SSS ≥ 9 .
- El diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos. No excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes.

Recientemente, los criterios de la Taxonomía del Dolor de la Sociedad Americana del Dolor (AAPT) de Analgesia, Anestesia y Adicción (ACTION) establecieron un grupo de trabajo internacional sobre FM formado por clínicos e investigadores expertos. La taxonomía de la AAPT ofrece un nuevo enfoque de diagnóstico, definiendo como una primera dimensión los criterios básicos de FM:

- Presencia de dolor localizado en seis o más focos de un total de nueve posibles.
- Problemas de sueño o fatiga de moderados a graves.
- El dolor en múltiples focos y la fatiga o los problemas de sueño deben haber estado presentes durante al menos 3 meses.

Además, este nuevo enfoque incluye otras dimensiones en las que se abarcan síntomas y signos asociados a la enfermedad como sensibilidad, rigidez, sensibilidad ambiental o hipervigilancia; comorbilidades médicas y psiquiátricas como el síndrome del intestino irritable, cefalea crónica, migraña, trastornos del estado de ánimo o ansiedad; consecuencias neurobiológicas con impacto en la funcionalidad de las pacientes y posibles mecanismos neurobiológicos y psicosociales, factores de riesgo y factores de protección. En la Tabla 1 se muestra un resumen de la evaluación de los criterios de clasificación y diagnóstico de la FM.

Tabla 1 Evolución de los criterios de clasificación y de diagnóstico de FM.

Crterios	Medidas de dolor	Puntos sensibles	Síntomas asociados	Diagnóstico/clasificación
ACR 1990 criterios de clasificación	Dolor en los 4 cuadrantes (tanto el lado izquierdo y el derecho del cuerpo por encima y por debajo de la cintura); además de dolor esquelético axial (dolor en la columna cervical o en la parte anterior del tórax o en la columna torácica o en la zona lumbar).	Sí (11/18)	No se incluyen.	Dolor generalizado y al menos 11 puntos sensibles durante al menos 3 meses.
ACR 2010 criterios diagnósticos preliminares	WPI: un recuento de 0 a 19 de las regiones del cuerpo que el paciente ha declarado como dolorosas durante la última semana*.	No	SSS: una puntuación de la suma de gravedad de tres síntomas (fatiga, sueño no reparador, síntomas cognitivos) más varios síntomas somáticos en general (en una escala de 0 a 12).	WPI ≥ 7 y SSS ≥ 5 ; o WPI 3-6 y SSS ≥ 9 Los síntomas se presentan a nivel similar durante al menos 3 meses. El paciente no tiene un trastorno que podría explicar el dolor.
ACR 2011 modificación de los criterios diagnósticos preliminares de 2010	WPI: un recuento de 0 a 19 de las regiones del cuerpo que el paciente ha declarado como dolorosas durante la última semana*.	No	SSS: una puntuación de la suma de gravedad de tres síntomas (fatiga, sueño no reparador, síntomas cognitivos) más la suma del número de los siguientes síntomas ocurridos durante los 6 meses anteriores: dolores de cabeza, dolor o calambres en el bajo vientre y depresión (en una escala de 0-12).	WPI ≥ 7 y SSS ≥ 5 ; o WPI 3-6 y SSS ≥ 9 . Los síntomas se presentan en un nivel similar durante al menos 3 meses. El paciente no tiene un trastorno que de otro modo explique suficientemente el dolor.

2016 revisión de los criterios diagnósticos de 2010/2011	Dolor generalizado definido como dolor en al menos 4 de las 5 regiones (región superior derecha, región superior izquierda, región inferior derecha, región inferior izquierda, región axial). El dolor en la mandíbula, el pecho y el abdomen no se evalúan como parte de la definición de dolor generalizado. Uso del WPI: un recuento de 0 a 19 de las regiones del cuerpo que el paciente ha declarado dolorosas durante la última semana.	No	SSS: una puntuación de la suma de gravedad de tres síntomas (fatiga, sueño no reparador, síntomas cognitivos) más la suma del número de los siguientes síntomas ocurridos durante los 6 meses anteriores: dolores de cabeza, dolor o calambres en el bajo vientre y depresión.	WPI ≥ 7 y SSS ≥ 5 ; o WPI 4-6 y SSS ≥ 9 . La presencia de dolor generalizado. Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses. El diagnóstico de FM es válido independientemente de otros diagnósticos y no excluye la presencia de otras enfermedades.
AAPT criterios diagnósticos	MSP: dolor en ≥ 6 de 9 sitios (cabeza, brazo derecho, brazo izquierdo, pecho, abdomen, parte superior de la espalda y columna, parte inferior de la espalda y columna (incluidas las nalgas), pierna izquierda y pierna derecha).	No	Problemas de sueño de moderados o severos, o fatiga moderada o severa.	<ul style="list-style-type: none"> - MSP ≥ 6 - Problemas de sueño o fatiga de moderados a graves. - Los síntomas han estado presentes durante al menos 3 meses.

AAPT, ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy, taxonomía del dolor de la Sociedad Americana del Dolor; MSP, multisite pain, dolor en múltiples focos; SSS, Symptom Severity Score, puntuación de la gravedad de los síntomas; WPI, Widespread Pain Index, índice de dolor generalizado.

Hipótesis explicativas

La etiología de la FM y las causas que subyacen a las alteraciones nociplásticas relacionadas con esta enfermedad todavía no se conocen del todo (Sarzi-Puttini et al., 2012). Existe cierto consenso en que la percepción alterada del dolor y las modificaciones neuromorfológicas podrían deberse a la interacción entre diversos mecanismos, como la predisposición genética, factores de estrés externos, disfunción del sistema nervioso central y mecanismos periféricos, y disregulación endocrina y neurohormonal. Así, se supone que la manifestación y evolución de la fibromialgia dependerá de la interacción entre estos factores, contribuyendo de forma sinérgica al desarrollo, no sólo del dolor, sino también del resto de los síntomas del complejo cuadro clínico de la fibromialgia (Carvalho et al., 2008; Coaccioli et al., 2008).

Estudios previos sugieren que factores genéticos pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la FM. Una observación habitual en la práctica clínica es que la FM y otras condiciones de dolor crónico tienden a ser hereditarias. Muchas pacientes con FM informan de un pariente con algún síndrome con dolor crónico o, cuando se trata de familiares de mayor edad, emplean etiquetas diagnósticas -reuma, mal de huesos- que nos podrían dar pistas o que sirvieron en su momento para describir a personas que sufrían dolor musculoesquelético generalizado.

Sin embargo, el estudio de los genes implicados en síndromes poligénicos es complejo, pues resulta tentador buscar polimorfismos en genes que codifican los mediadores del procesamiento del dolor, pero existe un gran número de posibles dianas (Ablin & Shoenfeld, 2021). La investigación se ha venido centrando en el estudio de polimorfismos de los genes de los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y catecolaminérgico a la luz de su papel cardinal en la percepción del dolor (Buskila et al., 2007).

La serotonina (5-HT) desempeña un papel importante en la modulación del dolor. Varios estudios han propuesto que la FM está asociada a alteraciones en el metabolismo y neurotransmisión de la 5-HT en el suero y líquido cefalorraquídeo, y que sus metabolitos son significativamente menores en pacientes con FM. La 5-HT está además

involucrada en la regulación del estado de ánimo y del sueño, lo cual podría explicar la asociación entre la FM, las disrupciones de sueño y la sintomatología anímica. A pesar de que el papel de los polimorfismos de los genes serotoninérgicos en la fisiopatología de la FM todavía no es concluyente, la experiencia clínica con inhibidores de la recaptación de serotonina utilizados para tratar la FM ha aportado pruebas que indican que los genes que afectan a la vía serotoninérgica podrían llegar a servir como marcadores genéticos de la FM (Offenbaecher et al., 1999, Park & Lee, 2017).

Por otra parte, la catecol O-metiltransferasa (COMT), una enzima que desempeña un papel importante en el metabolismo de las catecolaminas como la dopamina, adrenalina y noradrenalina, ha sido uno de los primeros objetivos del análisis genético en la FM, en vista de su rol en la mediación de la percepción del dolor en patologías con dolor crónico (Ablin & Shoefeld, 2021). En conjunto, el gen COMT es el gen candidato más ampliamente investigado en términos de susceptibilidad a la FM, aunque para confirmar el papel que desempeña, se necesitan más estudios prospectivos, y es necesario evaluar los efectos de varios polimorfismos en el curso de la enfermedad y los resultados (Park & Lee, 2017).

Se asume que ciertos factores ambientales, especialmente el estrés, pueden desencadenar el desarrollo de la FM en individuos ya predisuestos genéticamente. Las pacientes a menudo informan de que un evento desencadenante, como un trauma físico o emocional, se produjo antes del comienzo de la FM, con una prevalencia del 21-47% (Jiao, Vincent, Cha, Luedtke, Kim, et al., 2015; Jiao, Vincent, Cha, Luedtke, & Oh, 2015). El acontecimiento precipitante puede ser un accidente, una intervención quirúrgica, maltrato físico o sexual, o el diagnóstico de una enfermedad médica. Existe la premisa de que un diagnóstico de FM que se produce después de un desencadenante previo conlleva un curso y un pronóstico más graves.

En la actualidad, la sensibilización central al dolor es la hipótesis que recibe más apoyo empírico como mecanismo subyacente a la FM (Yunus, 2008). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) define la

sensibilización central como un “estado de mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central con facilitación de entrada aferente de intensidad normal o por debajo del umbral”. Existe una hiperexcitabilidad y sensibilización del sistema nociceptivo, pero también una disminución de las respuestas inhibitorias descendientes moduladoras del dolor. Se trata de un estado inducido de hipersensibilidad espinal, impulsado por fibras C después de la activación por señales nociceptivas periféricas persistentes. Una vez establecida a través de los mecanismos intraespinales, la sensibilización central aumenta todas las respuestas neuronales, incluidas las derivadas de entradas de umbral bajo (señales que normalmente generan sensaciones no dolorosas). Se ha demostrado mediante resonancia magnética funcional (fMRI) que, durante los episodios de dolor experimentado por pacientes con hiperalgesia o alodinia, se producen los mismos patrones de actividad en los mismos centros cerebrales que cuando los individuos sin dolor crónico experimentan un estímulo nocivo (Cook et al., 2004). Esto indica que los pacientes con sensibilización central muestran una respuesta cerebral a los estímulos dolorosos similar a la de los individuos sin dolor, pero con estímulos a niveles de intensidad más bajos (Ablin & Shoenfeld, 2021).

Clínicamente, la FM tiene muchas de las características de la sensibilización o hiperactivación central: hiperalgesia, alodinia, sumación temporal e hipersensibilidad a diversos estímulos externos como los sonidos (Geisser et al., 2008) o las luces (Martenson et al., 2016). Las técnicas de neuroimagen ofrecen cada vez más información sobre el papel del cerebro en FM, mostrando importantes cambios estructurales, neuroquímicos y funcionales en áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento del dolor (Harris & Clauw, 2006). Se han observado cambios estructurales en regiones cerebrales como la sustancia gris periacueductal (PAG), el cíngulo y el tálamo (Smallwood et al., 2013); cambios neuroquímicos en regiones cerebrales de procesamiento sensorial como la ínsula, incluyendo un aumento de los niveles de neurotransmisores excitatorios como el glutamato (Glu) y una disminución de los niveles de neurotransmisores inhibitorios (GABA) (Harris & Clauw, 2012); y una mayor activación de la ínsula

en pacientes con FM, que correlacionaba con los niveles de dolor manifestados (Harte et al., 2016). Además, las pacientes con FM tienen una menor disponibilidad de receptores μ -opioides en regiones del cerebro implicadas en la modulación del dolor (el núcleo accumbens, la amígdala y el cíngulo dorsal) y niveles más altos de opioides en el líquido cefalorraquídeo que individuos sanos (Schrepf et al., 2016).

En definitiva, se han propuesto diferentes causas que pueden subyacer a la manifestación de la FM, pero la visión más compartida es que es poco probable que la fibromialgia tenga una única etiología, por lo que es importante abordar su estudio a través de diferentes enfoques.

1.2.2. Funcionamiento cognitivo y fibromialgia

Como ya se ha indicado, la FM es un síndrome caracterizado por un amplio abanico de síntomas, como el dolor musculoesquelético crónico generalizado, fatiga, rigidez, problemas de sueño, malestar psicológico como depresión y ansiedad, y disfunción cognitiva (Häuser et al., 2015).

La disfunción cognitiva o discognición ha sido clasificada como uno de los cinco síntomas principales contribuyentes a la angustia que genera la enfermedad, y se le atribuye un gran impacto negativo en términos de calidad de vida, discapacidad percibida, deterioro del rendimiento laboral y aumento de utilización de recursos sanitarios (Bennett et al., 2007, Arnold et al., 2008). A pesar de estos datos, y de que la literatura científica ha venido investigando las características de la discognición en fibromialgia durante las últimas décadas, no se le atribuye la importancia que tiene en el ámbito médico al no parecer relevante en el contexto de una consulta de reumatología. Durante la entrevista inicial a las personas participantes en cada uno de los trabajos que conforman esta tesis, muchas pacientes se mostraron sorprendidas al mencionarse la posibilidad de padecer déficits cognitivos pues, a pesar de presentar quejas, no estaban informadas de su posible relación con el síndrome de FM.

La disfunción cognitiva en fibromialgia engloba las dificultades cognitivas objetivas observadas en tareas neuropsicológicas y también las quejas cognitivas autoinformadas (Glass, 2009), denominadas popularmente *fibrofog* (de fibromialgia y niebla, *fog*). A continuación, se presentará una revisión de la literatura sobre los aspectos cognitivos en la FM.

1.2.2.1. Perfil neurocognitivo en pacientes con fibromialgia

A pesar de que algunos estudios sostienen que no existen alteraciones en el funcionamiento cognitivo de las pacientes con FM, otros indican que estas pacientes muestran problemas en el procesamiento de la información al encontrar alterado su rendimiento en pruebas neuropsicológicas de algunos dominios cognitivos.

El procesamiento de la información comienza en la percepción sensorial y termina con una respuesta conductual. La información atendida se procesa y se filtra según su prioridad o relevancia para la tarea. En este punto, en la literatura se ha discutido si las pacientes con FM sufren un déficit atencional generalizado o sesgo atencional, de forma que seleccionan preferentemente la información relacionada con el dolor, lo que también se ha venido denominando hipervigilancia (Pearce & Morley, 1989). Se trata de una suposición controvertida, pues muchos estudios no han podido replicar este resultado, ya sea informando de que no hay evidencia de dicho sesgo (Asmundson et al., 2005; Pincus et al., 1998), o encontrando sesgos similares en pacientes y controles sanos (Andersson & Haldrup, 2003; Crombez et al., 2000; Snider et al., 2000).

A continuación, la información considerada relevante se almacena en la memoria a corto plazo, que es limitada, y se mantiene brevemente en sistemas específicos para la información auditiva y verbal, o visoespacial. Esta información es susceptible de ser trasladada a la memoria a largo plazo para ser almacenada y recuperada durante un

tiempo limitado. Algunos autores sostienen que las pacientes con FM muestran un déficit en términos de memoria a corto y largo plazo (Grace et al., 1999; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Park et al., 2001).

Pero el almacenamiento de información relevante no es suficiente para ejecutar una respuesta conductual adecuada, pues es necesaria la intervención de una serie de procesos cognitivos de orden superior para la creación de objetivos, planificación y ejecución de respuestas, englobados bajo el término de funciones ejecutivas (Miyake et al., 2000). Íntimamente ligada a las funciones ejecutivas, la memoria de trabajo (WM, de *Working Memory*) implica el almacenamiento temporal y la manipulación de información que se considera necesaria para una amplia gama de actividades cognitivas complejas. En la literatura de la psicología cognitiva, la atención y WM están estrechamente vinculadas; los mecanismos de atención se emplean para controlar los elementos que se almacenan y procesan en la WM. Se ha propuesto que la discognición en la fibromialgia podría estar más relacionada con factores atencionales que con procesos de memoria primaria, ya que las pacientes con FM parecen ser particularmente vulnerables cuando tienen que realizar tareas que implican distracción (Katz et al., 2004) o gestionar diferentes fuentes de información simultáneas, así como enfrentarse a ambientes complejos y rápidamente cambiantes (Ceko et al., 2012; Glass, 2009), aspectos del funcionamiento cognitivo relacionados con la memoria de trabajo.

Baddeley y Hitch proponen que la WM puede dividirse en tres subsistemas, uno relacionado con la información verbal y auditiva, el bucle fonológico; un segundo relacionado con información visual, la agenda visoespacial; y a su vez ambos dependen de un tercer sistema de control, el ejecutivo central, que se encuentra limitado por la atención. Este subsistema depende en gran medida de los lóbulos frontales, y hace converger aspectos de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, y a su vez puede ser fraccionado en subprocesos ejecutivos como la capacidad de mantener, controlar, manipular y actualizar la información, la inhibición y la flexibilidad (Stuss & Knight, 2002).

Se ha evaluado el funcionamiento de pacientes con FM en algunos de estos subcomponentes de la WM, pero los resultados no son

concluyentes. Así, en cuanto al bucle fonológico, algunos autores encontraron un rendimiento inferior en pacientes con FM en comparación con sujetos sanos (Di Tella et al, Leavitt 2008) mientras que otros no (Kim 2012, Walteros 2011). De la misma manera, en relación con el funcionamiento de la agenda visoespacial, también hay resultados discrepantes (Kim et al., 2012; Luerding et al., 2008). Los estudios en los que se ha evaluado el sistema atencional supervisor tampoco obtienen resultados concluyentes, ni para la atención selectiva y el control inhibitorio, para la capacidad de actualización, monitorización y manipulación en línea de la información ni para la capacidad de mantenimiento y manipulación de la información (Berryman et al., 2013; Seko et al., 2012; Glass et al., 2009; Suhr et al., 2003). Algunos autores han estudiado el rendimiento en tareas de WM mediante índices de actividad cerebral. Luerding y colaboradores (2008), a través de técnicas de neuroimagen (morfometría basada en voxels) en una muestra de 20 pacientes con FM, identificaron correlaciones positivas entre el rendimiento en la WM no verbal y los valores de materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda; y entre el rendimiento de la WM verbal y los valores de materia gris en la corteza motora suplementaria (Luerding et al., 2008). Por su parte, el grupo de Glass (2011), durante una tarea de inhibición, hallaron una menor activación en las pacientes con FM que en el grupo control en estructuras corticales relacionadas con la red inhibitoria. En concreto, en las áreas involucradas en la preparación y selección de respuestas (la corteza motora suplementaria y la corteza premotora) y en la red atencional dorsal (el lóbulo parietal inferior y área frontal de los campos visuales) y ventral (la corteza insular y corteza ventrolateral derecha) (Glass et al., 2011).

A pesar de los hallazgos señalados sobre el funcionamiento de pacientes con FM en los diferentes componentes de WM, los estudios continúan ofreciendo resultados contradictorios y no se han evaluado sus diferentes componentes juntos en un mismo grupo de pacientes (ver revisiones de Bell et al., 2018; Berryman et al., 2013; Gelonch et al., 2013; Wu et al., 2018). Además, la presencia de deterioro en la WM de las pacientes con FM podría estar mediada y explicada por otras variables asociadas con la enfermedad, tales como fatiga, problemas de

sueño, estrés, depresión y dolor (Gelonch et al., 2016); por cuestiones de tipo hormonal, ya que las pacientes con FM sufren variaciones en la intensidad del dolor después de cambios hormonales importantes (Alonso et al., 2004; Wilbur et al., 2006); y por las trayectorias vitales de las pacientes. Acontecimientos vitales adversos como historia de abuso sexual o maltrato, tanto en la infancia como en la edad adulta, parecen estar asociados con la gravedad de los síntomas, con un peor ajuste psicológico cursando con alteraciones del estado de ánimo y con mayor discapacidad funcional en estas pacientes (Pae et al., 2009).

En resumen, el estado cognitivo de las pacientes con FM no está claro, y el papel de los síntomas clínicos de la FM en la discognición aún está por dilucidar. Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la posible presencia de un sesgo atencional hacia estímulos relacionados con el dolor, analizando si estos pacientes muestran una mayor interferencia de la atención ante este tipo de estímulos en una tarea de control inhibitorio (Estudio 1). También nos proponemos caracterizar mejor el funcionamiento cognitivo de estas pacientes utilizando un protocolo elaborado para evaluar los distintos componentes de la WM en un mismo grupo de pacientes. Además, analizaremos la mediación en su rendimiento cognitivo de los diferentes síntomas concomitantes de la enfermedad como el dolor, la depresión y la fatiga (Estudio 2).

1.2.2.2. Quejas cognitivas en pacientes con fibromialgia: *fibrofog*

Como mencionamos sobre estas líneas, la disfunción cognitiva en FM engloba el conjunto de dificultades cognitivas objetivas de las pacientes observadas en las pruebas neuropsicológicas, así como las quejas cognitivas autoinformadas (Glass, 2009). En el ámbito clínico, a menudo las pacientes manifiestan tener dificultades para realizar tareas cotidianas que implican funciones cognitivas como la memoria y la atención, y estas quejas parecen ser uno de los síntomas más prevalentes

de la FM y a menudo se considera más incapacitante que el propio dolor.

Aunque se contempla que la disfunción cognitiva subjetiva puede ser intrínseca a la FM, y se ha incorporado, de hecho, a los últimos criterios de diagnóstico de la FM (Wolfe et al., 2010), la mayoría de los estudios sobre discognición en fibromialgia se han centrado en el aspecto objetivo a través del análisis del rendimiento de las pacientes en pruebas neuropsicológicas. Son pocos los estudios que han intentado cuantificar la presencia de quejas cognitivas subjetivas en pacientes con FM y, cuando se ha llevado a cabo, no ha sido con muestras amplias de pacientes (Ambrose et al., 2012; Arnold et al., 2008; Castel et al., 2008, 2021; Gelonch et al., 2013, 2017; Glass et al., 2005; Glass & Park, 2001; Kravitz & Katz, 2015; Schmalting & Betterton, 2016; Suhr, 2003; Tesio et al., 2015; Walitt et al., 2016; Williams et al., 2011).

Las quejas cognitivas subjetivas y la angustia que suponen tienen un impacto funcional significativo en la vida de quienes las experimentan, tanto en la población general como en la clínica (Baune & Malhi, 2015; Depp et al., 2012). Aunque existen investigaciones que evidencian en pacientes con FM una disminución sustancial de su calidad de vida y actividad funcional (Bar-On Kalfon et al., 2016; Bolwijn et al., 1996; Leavitt et al., 2002; Reisine et al., 2004), siendo la pérdida percibida de la claridad mental, la atención y la memoria tan incapacitante como el propio dolor (Bertolucci & Oliveira, 2013; Cherry et al., 2009; Glass, 2006, 2008; Katz et al., 2004), hasta la fecha no se ha estudiado el peso que las quejas cognitivas subjetivas tienen sobre el impacto de la fibromialgia en la funcionalidad de las pacientes.

Por otra parte, existe cierta controversia acerca de hasta qué punto las quejas cognitivas pueden indicar de forma fiable un deterioro objetivo de la función cognitiva. Estudios previos con otras poblaciones clínicas (Alegret et al., 2015), adultos mayores (Burmester et al., 2016; Chin et al., 2014; Crumley et al., 2014) y adultos de mediana edad (Stenfors et al., 2013) han venido ofreciendo resultados contradictorios. En pacientes con FM, algunos autores han observado una discrepancia entre el rendimiento cognitivo objetivo y las quejas cognitivas (Gelonch et al., 2016; Walitt et al., 2016), siendo el aspecto subjetivo mucho más

amplio. En este sentido, se ha observado que las quejas podrían ser 2.5 veces más frecuentes en las pacientes con FM que en cualquier otra condición reumatológica (Katz et al., 2004). Por el contrario, otros autores sí han observado una relación entre las quejas de estas pacientes y su rendimiento en pruebas neuropsicológicas (Park et al., 2001; Tesio et al., 2015), defendiendo así el posible uso de las quejas cognitivas subjetivas como indicador válido de déficits cognitivos.

Teniendo en cuenta que la presencia de quejas cognitivas y el deterioro cognitivo objetivo no siempre muestran correlación, se han venido estudiando qué otras variables podrían estar implicadas en la percepción de problemas cognitivos de estos pacientes. Se ha sugerido que algunos síntomas que suelen acompañar a las condiciones de dolor crónico tienen el potencial de causar o exacerbar las quejas cognitivas. En particular, síntomas característicos de la FM, como el dolor (Castel et al., 2008; Park et al., 2001; Suhr, 2003; Williams et al., 2011), la depresión (Castel et al., 2008, 2021; Feliu-Soler et al., 2018; Gelonch et al., 2016, 2017; Park et al., 2001; Suhr, 2003) o la fatiga (Park et al., 2001; Suhr, 2003), podrían estar involucrados en su presencia. Esta influencia podría explicarse por el hecho de que las variables afectivas y físicas de la enfermedad tienen el potencial de intensificar la cantidad de esfuerzo percibido necesario para realizar una tarea cognitiva (Bar-On Kalfon et al., 2016). De esta forma, la percepción cognitiva subjetiva de las pacientes se vería alterada, aumentando sus quejas, pero no necesariamente repercutiendo sobre su rendimiento objetivo. Esto contribuiría a una desconexión entre las quejas cognitivas autoinformadas y los déficits objetivos. En cualquier caso, todavía se desconoce el número de variables que podrían estar implicadas en la discognición subjetiva, y qué efecto conjunto podrían tener en la presencia y severidad de las quejas cognitivas de estos pacientes.

En vista de estas lagunas en la literatura, en este trabajo pretendemos contribuir a consolidar la relevancia que tiene la discognición subjetiva como síntoma de la FM. Uno de nuestros objetivos es estudiar la relación entre la experiencia subjetiva y el rendimiento objetivo. Además, cuantificamos la presencia y severidad de quejas cognitivas en una amplia muestra de pacientes con FM, e intentamos identificar qué conjunto de síntomas propios de la enfermedad actúa como mediador

de las quejas cognitivas subjetivas. Por último, buscamos determinar qué peso tiene la discognición subjetiva sobre el impacto funcional de la fibromialgia en la vida de las pacientes (Estudio 3).

1.3. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL Y FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN FIBROMIALGIA

Las técnicas de estimulación eléctrica transcraneal (tES) son intervenciones neurofisiológicas que funcionan a través de campos eléctricos de baja intensidad modulados por electrodos y que permiten modificar el funcionamiento cerebral de áreas corticales de forma no invasiva, segura e indolora (Paulus, 2011). Gracias a su capacidad para modular la actividad cerebral, las tES pueden inducir efectos a largo plazo en la sintomatología de diferentes trastornos del dolor y trastornos neuropsiquiátricos (Brighina et al., 2019). A este respecto, las tES están adquiriendo cada vez más relevancia como potencial tratamiento para estas poblaciones clínicas, ya que los equipos para su aplicación son dispositivos baratos, pequeños y adaptables al tratamiento domiciliario (Lefaucheur et al., 2017).

Hay diferentes tipos de técnicas eléctricas de estimulación cerebral, como la técnica de estimulación por corriente alterna transcraneal y la técnica de estimulación por ruido aleatorio transcraneal, pero la más común y estudiada hasta la fecha es la técnica de estimulación por corriente continua (tDCS; *transcranial Direct Current Stimulation*). Desde el año 2005, la tDCS se ha venido aplicando en la práctica clínica en numerosas poblaciones clínicas: síndromes de dolor, enfermedad de Parkinson, distonía, parálisis cerebral, diferentes accidentes cerebrovasculares, afasia, esclerosis múltiple, epilepsia, trastornos de la conciencia, enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia, depresión y adicciones entre otros (Lefaucheur, 2016). Además, otros estudios recomiendan su uso en poblaciones sanas para mejorar la función cognitiva (Martin et al., 2013). A continuación, aportaremos una breve explicación sobre la historia y mecanismos que subyacen a la

técnica, y sobre la literatura que nos ha llevado a plantear esta terapia de neuromodulación como potencial tratamiento de la discognición en FM.

1.3.1. Estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua: tDCS

La estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS) es una técnica de neuromodulación no invasiva que, a través de unos electrodos aplicados en el cuero cabelludo, aplica corriente continua de baja intensidad (0.5–2.0 mA) para modular la excitabilidad cortical de manera dependiente de la polaridad.

En los años 60, Bindman y colaboradores fueron pioneros a la hora de modificar la actividad neuronal y la excitabilidad cortical a través de la aplicación de corriente continua en la corteza sensoriomotora en ratas (Bindman et al., 1964). Los primeros investigadores en aplicar esta técnica en humanos fueron Nitsche y Paulus a principios de los 2000. Se propusieron, al igual que Bindman, manipular los potenciales de membrana directamente al pasar corriente continua débil a través del cráneo. Plantearon la tDCS como alternativa a la ya conocida estimulación magnética transcraneal para inducir cambios de excitabilidad no invasivos en el cerebro humano. Como indicador de los cambios de excitabilidad producidos tras la aplicación de la corriente, registraron la magnitud de los potenciales motores evocados (MEP) por estimulación magnética transcraneal antes y después de la aplicación de tDCS. Así, vieron que eran capaces de generar cambios en la excitabilidad de la corteza motora de hasta un 40% en sujetos sanos, de forma que la tDCS anódica aumentaba la excitabilidad y la tDCS catódica tenía un efecto inhibitorio (Nitsche & Paulus, 2000). Posteriormente, se argumentó que esta modulación no se daba siempre del mismo modo, ya que en otros estudios se encontraban efectos opuestos en capas corticales individuales (Purpura & McMurtry, 1965). Esto los llevó a inferir que los mecanismos de acción de la tDCS se

basan en la alteración de los potenciales de la membrana neuronal y posiblemente glial hacia la despolarización o hiperpolarización, dependiendo de la dirección del flujo de corriente en relación con la orientación axonal (Bindman et al., 1962, 1964; Gorman, 1966; Purpura & McMurtry, 1965).

A través de la técnica de espectroscopia por resonancia magnética *in vivo*, podemos obtener información sobre los eventos bioquímicos que subyacen a la tDCS, de modo que puede emplearse como biomarcador para indicar la eficacia y la naturaleza del paradigma de la estimulación. Ésta muestra que, en la corteza motora, la tDCS anódica reduce la concentración de GABA; mientras que en las cortezas intraparietal y pefrontal aumenta las concentraciones locales de glutamato y glutamina. Por lo tanto, los efectos de la neuromodulación dependen tanto de los parámetros de estimulación como del área cortical estimulada.

Se ha encontrado que los efectos de la tDCS pueden durar más que la estimulación en sí misma, de forma que estimulaciones de más de 10 minutos pueden presentar efectos hasta 90 minutos después del tratamiento. Nitsche y colaboradores (2000), en un estudio en el que medían los cambios de excitabilidad cortical a través de la amplitud de los potenciales evocados motores tras estimulación catódica con tDCS, observaron que tras 5-7 minutos de estimulación, los post-efectos son breves, mientras que tras 9 minutos los efectos se prolongan de forma sobreproporcional hasta más de una hora (Nitsche & Paulus, 2000). Además, la relación entre el tiempo de estimulación y sus efectos posteriores no es lineal bajo todas las condiciones: los efectos finales dependen de la morfología neural individual (Radman et al., 2009), y de la posición de los electrodos, es decir, de la orientación de los ejes somatodendríticos y las vías neurales con respecto al campo eléctrico (Bikson et al., 2004; Kabakov et al., 2012).

Se entiende como plasticidad sináptica la modificación duradera, dependiente de la experiencia, que se da en la estructura y función de la conectividad neuronal, y que implica el fortalecimiento (potenciación a largo plazo, LTP) o debilitamiento (depresión a largo plazo, LTD) de las conexiones sinápticas. Se ha sugerido que la tDCS puede tener la

capacidad de inducir efectos similares a los de la LTP sobre la plasticidad sináptica (Nitsche et.al., 2000). En investigaciones con humanos se ha estudiado que, bloqueando los canales de Na dependientes de voltaje con el antiepiléptico carbamazepina, así como con dextrometorfano, un fármaco antitusígeno antagonista del NMDA (i.e. Ziemann et al., 1998), se anulan los post-efectos inducidos por la tDCS (Liebetanz et al., 2002). Ya que la LTP requiere de la activación del sistema glutamatérgico, y en particular los receptores NMDA, el hecho de que los antagonistas del NMDA cancelen los post-efectos de la tDCS, nos sugiere la implicación de un mecanismo similar al de la LTP.

Otro dato curioso es que Fritsch y colaboradores (2010) probaron que la tDCS a intensidades comparables a las modeladas en humanos, pero en rebanadas de corteza motora primaria de ratón, no inducía LTP hasta que se combinaba con una segunda entrada, como la estimulación talamocortical (Fritsch et al., 2010). Esto sugería que los efectos de la LTP se pueden lograr mejor si se asocia la tDCS con el comportamiento que se pretende modular.

1.3.2. tDCS y mejora cognitiva en fibromialgia

Como hemos descrito, aunque la etiología y fisiopatología de la FM todavía no se comprenden, se sugiere que se trata de un trastorno en la capacidad de regulación del dolor, caracterizado por una alteración del procesamiento sensorial y nociceptivo, posiblemente debido a una mala adaptación de los circuitos neurales relacionados con el dolor (Henry et al., 2011; Woolf, 2011).

Hasta la fecha, el abordaje de sus síntomas se ha visto limitado al uso de fármacos antidepressivos tricíclicos y antiepilépticos, ejercicio cardiovascular, terapia cognitivo-conductual y educación del paciente; pero ningún tratamiento es curativo y existe una necesidad urgente de encontrar alternativas más eficaces, que se dirijan específicamente al sistema nervioso central y a algunos de los procesos potencialmente

reversibles que puedan estar modulando la sintomatología de este síndrome (Lloyd et al., 2020). Por este motivo, resulta de especial interés el estudio de tratamientos desde el enfoque de la neuroestimulación. Basándose en la conectividad conocida de las estructuras neuronales implicadas en el procesamiento y el control del dolor, tanto la corteza motora primaria (M1) como la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) surgen como candidatas óptimas para la neuromodulación terapéutica (Brighina et al., 2019).

Como presentamos en el apartado anterior, el primer enfoque de las tES y el más empleado funciona mediante corriente continua: la estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS). En el contexto de las enfermedades que cursan con dolor crónico y de la FM en particular, la mayoría de los trabajos que han investigado los efectos terapéuticos de la tDCS se han centrado en el estudio de su efecto analgésico, medido a través de escalas analógico-visuales o a través de índices de tolerancia y umbral del dolor; así como en su impacto sobre la calidad de vida de las pacientes.

El área de estimulación más estudiada hasta la fecha ha sido la corteza motora primaria M1 (Curatolo et al., 2017; Fagerlund et al., 2015; Jales Junior et al., 2015; Khedr et al., 2017; Mendonca et al., 2011, 2016; Riberto et al., 2011; Villamar et al., 2013). Aunque se desconocen los mecanismos exactos implicados, se cree que la estimulación de M1 puede modificar la percepción del dolor, posiblemente a través de circuitos inhibitorios entre la corteza motora y el tálamo (Houzé et al., 2013; Polanía et al., 2012), así como otras proyecciones cortico-corticales y cortico-subcorticales (Boggio et al., 2008; Polanía et al., 2012). Recientemente, Lloyd y colaboradores publicaron un metanálisis en el que se incluyen 8 estudios con pacientes con FM, en el que concluye que la tDCS sobre M1 tiene un efecto entre pequeño y moderado sobre las puntuaciones subjetivas de la intensidad de dolor de las pacientes en comparación con un grupo con estimulación simulada (Lloyd et al., 2020).

La CPFDL ha sido también una diana alternativa de la tDCS en los estudios sobre el dolor. Chaturvedi y colaboradores, en su revisión sistemática de 2018, concluían que a pesar de que la estimulación sobre

CPFDL disminuía el dolor, sus resultados mostraban que la estimulación en M1 tenía mayor eficacia analgésica (Chaturvedi et al., 2018). En los estudios con pacientes con FM, la estimulación sobre la CPFDL también se mostró menos eficaz que M1 para el tratamiento del dolor (Fregni et al., 2006; Roizenblatt et al., 2007; To et al., 2017; Valle et al., 2009; Yoo et al., 2018).

El grupo de Valle (2009), comparó los efectos de 10 sesiones de estimulación anódica de 2mA sobre M1 y la CPFDL, encontrando mejoras en puntuaciones de dolor y calidad de vida medido con el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ) de 41 pacientes con fibromialgia; aunque estos beneficios clínicos fueron duraderos al cabo de 30 y 60 días solo tras la estimulación de M1. Recientemente, Silva y colaboradores publicaron un estudio en el que se aplicaba una única sesión de tDCS sobre la CPFDL izquierda, aumentando significativamente el umbral del dolor de las pacientes (Silva et al., 2017). En el mismo año, To y su equipo aplicaron tDCS sobre la misma diana durante 8 sesiones, mejorando significativamente las puntuaciones de dolor (To et al., 2017).

Además de la utilización de la CPFDL como diana terapéutica para el dolor, se ha estudiado su utilidad para modular procesos cognitivos en los que está implicada, como la WM, la flexibilidad cognitiva y la planificación (Barbey et al., 2012). Así, se ha aplicado tDCS anódica sobre la CPFDL en adultos neurotípicos con el objetivo de valorar si potencia sus destrezas cognitivas, pero, a pesar de los beneficios cognitivos reportados, los resultados son modestos y hay controversia en torno a la utilidad de esta estimulación con tDCS en participantes sanos. En concreto, Dedoncker y colaboradores publicaron un metanálisis en el que se incluyeron 61 estudios de tDCS de sesión única, controlados con placebo. Concluían que los participantes sanos mostraban tiempos de reacción más rápidos, pero no mayor precisión en las tareas cognitivas después de la estimulación activa (Dedoncker et al., 2016). Berryhill y Martin (2018) argumentan que estos patrones heterogéneos de respuesta son particularmente evidentes cuando se emplean tareas que evalúan funciones ejecutivas de alto nivel, como es el caso de la memoria de trabajo.

Por lo que respecta a otras poblaciones, algunos autores han examinado los efectos de la tDCS de sesión única sobre la CPFDL en muestras clínicas de pacientes con deficiencias cognitivas asociadas a enfermedades como esquizofrenia, trastorno bipolar, o deterioro cognitivo leve (para una revisión, ver Berryhill & Martin, (2018)), y en población adulta mayor (Stephens & Berryhill, 2016), pero la evidencia de los efectos cognitivos es limitada. Dedoncker y colaboradores, en su metanálisis, concluyen que los pacientes neuropsiquiátricos mostraban un patrón diferente de mejora cognitiva que los participantes sanos tras una sesión de tDCS en la CPFDL, mostrando una mayor precisión ante tareas neuropsicológicas, pero solo una tendencia a responder más rápido. En cuanto al estudio del efecto cognitivo acumulativo del tratamiento con sesiones repetidas de tDCS en poblaciones clínicas, la mayoría de las pruebas proceden de trabajos con pacientes con depresión (Dedoncker et al., 2016). Algunos autores sugieren que esto podría suponer un factor de confusión, pues una mejora del estado de ánimo relacionada con el tratamiento puede estar a su vez asociada a una mejora cognitiva concomitante (Berryhill & Martin, 2018). En cualquier caso, las pruebas obtenidas hasta la fecha no indican beneficios cognitivos independientes de los efectos sobre el estado de ánimo de pacientes con depresión (Martin et al 2018 para una revisión).

Centrándonos en el estudio del efecto de la tDCS sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes con FM, el número de trabajos de investigación es todavía muy escaso y arroja resultados contradictorios, posiblemente debido al pequeño tamaño de las muestras y a la heterogeneidad de las variables de resultado; por lo que la literatura está todavía lejos de ofrecer resultados robustos.

El grupo de Fregni y colaboradores (2006), estudió en 32 mujeres con FM los efectos que la estimulación con tDCS, dirigida a M1 y CPFDL, tenía sobre la percepción de dolor, síntomas clínicos, calidad de vida (FIQ) y también sobre el funcionamiento cognitivo de las pacientes, medido a través de los subtests Dígitos Directos, Dígitos Inversos, una tarea Stroop y una tarea de tiempos de reacción. Los resultados mostraron que la primera diana, M1, conseguía aminorar el dolor y mejorar la calidad de vida de las pacientes tras 5 sesiones de estimulación anódica de 2mA, manteniéndose el efecto durante al

menos 3 semanas. Por el contrario, la estimulación sobre la CPFDL solo tuvo cierto efecto sobre la depresión, sin llegar a ser significativa. A nivel cognitivo, no encontraron ninguna asociación entre la estimulación, en ninguna de las dianas, y cambios en el funcionamiento cognitivo de las pacientes.

Por su parte, Silva y colaboradores (2017), en un estudio controlado por placebo con una muestra de 40 mujeres con FM, exploraron los efectos de una sesión única de 20 minutos de estimulación anódica en la CPFDL sobre varios dominios de la atención y el umbral y tolerancia al dolor. Sus resultados mostraron que la estimulación no tenía ningún efecto sobre el estado de alerta, pero era capaz de mejorar tanto el dolor como la orientación y la atención ejecutiva en las pacientes, y que este efecto sobre la atención era independiente del observado sobre el dolor.

Otros autores encontraron un aumento de la capacidad de memoria inmediata, memoria episódica y fluidez verbal tras de 8 sesiones de 20 minutos de tDCS activa sobre la CPFDL, combinadas con una tarea n-back de entrenamiento en memoria de trabajo (Santos et al., 2018). A la vista de los resultados, parece necesario estudiar si las sesiones múltiples de tDCS pueden tener ventajas sobre una sola sesión de estimulación o no.

Las revisiones sobre los trabajos publicados en tDCS para las dianas estudiadas coinciden en que, si bien parece una terapia prometedora, los hallazgos son heterogéneos. Posiblemente estos resultados mixtos se deban a la diversidad de parámetros de estimulación aplicados - polaridad de la estimulación, posición de los electrodos, duración de las sesiones, número de sesiones, intensidad de la corriente y tamaño de la muestra, entre otros-. Se plantea la necesidad de diseñar ensayos controlados, con condición de placebo, de potencia muestral adecuada (20 o más pacientes por grupo), cuidando la aleatorización y el cegamiento precisos y una metodología más homogénea, con períodos de estimulación y seguimiento de al menos 2 semanas (Brighina et al., 2019). Además, es evidente la necesidad de más investigación acerca de la utilidad de la estimulación tDCS en los síntomas cognitivos de la fibromialgia, así como explorar el potencial de otras dianas corticales

de estimulación que pudiesen, de forma directa o a través de sus beneficios sobre síntomas mediadores, paliar esta sintomatología.

En relación con estas necesidades, el último objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de un tratamiento de 15 sesiones con tDCS sobre el funcionamiento cognitivo y la depresión de mujeres con FM, en comparación con una estimulación simulada, y determinar la diana cortical óptima de entre las clásicas M1 y CPFDL, y un montaje innovador sobre la corteza opérculo-insular (COI) (Estudio 4).

2. OBJETIVOS

El primer objetivo general de este trabajo es contribuir a una mejor caracterización cognitiva de pacientes con fibromialgia, a través del empleo de pruebas neuropsicológicas e índices de actividad cerebral de procesos atencionales y ejecutivos, y de autoinformes que exploren su percepción acerca de su funcionamiento cognitivo.

Un segundo objetivo general de este trabajo es comprobar la efectividad de una intervención con tDCS sobre los síntomas cognitivos y el malestar emocional en pacientes con fibromialgia, comparando los efectos de dos dianas corticales clásicas (el área motora primaria y la corteza prefrontal dorsolateral), una diana innovadora (la región opérculo-insular), y una condición placebo con estimulación simulada.

Para ello, se han diseñado cuatro estudios independientes con los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar, a través de medidas conductuales e índices de actividad cerebral, la interferencia que la presencia de un posible sesgo atencional ante estímulos relacionados con el dolor pueda ocasionar en procesos ejecutivos como la inhibición de respuesta en pacientes con FM.
- Caracterizar el funcionamiento global de la memoria de trabajo en mujeres con FM, a través de la exploración de sus diferentes dominios.

- Valorar el estado cognitivo percibido de las pacientes con FM y su relación con los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas.
- Clarificar la relación entre el funcionamiento cognitivo y otras variables asociadas a la enfermedad como dolor, fatiga, estrés, depresión o problemas de sueño.
- Determinar la prevalencia y severidad de las quejas cognitivas subjetivas de pacientes con FM.
- Evaluar la asociación del impacto funcional de la FM con la presencia de quejas cognitivas y su gravedad.
- Determinar la eficacia de una terapia neuromoduladora con tDCS para la mejora del funcionamiento cognitivo y la reducción de la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con FM.
- Determinar la diana de estimulación con tDCS óptima, -la corteza motora primaria, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza opérculo-insular- para la mejora del funcionamiento cognitivo y sintomatología anímica de pacientes con FM.

A continuación, se exponen los cuatro estudios con los que hemos buscado dar respuesta a estos objetivos.

3. SESGO ATENCIONAL Y CONTROL INHIBITORIO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Pidal-Miranda, M.**, González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Pain expressions and inhibitory control in patients with fibromyalgia: behavioral and neural correlates. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 323.

Doi: [10.3389/fnbeh.2018.00323](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00323)

3.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha descrito previamente en la introducción, se ha propuesto que las pacientes con FM muestran una asignación preferente de la atención a la información relacionada con los síntomas de la enfermedad, especialmente a las señales de dolor. Esta idea se ha

discutido como hipervigilancia y, más recientemente, como sesgo atencional (Crombez et al., 2013).

Se cree que la atención hacia la estimulación nociceptiva modula la experiencia dolorosa. Algunos estudios han demostrado que centrar la atención en los estímulos nocivos hacía que se percibieran como más intensos y desagradables que dirigir la atención a otra información (García-Larrea & Jackson, 2016). Incluso observar empáticamente el dolor de otras personas puede aumentar nuestros propios informes de intensidad ante los estímulos dolorosos (de Wied & Verbaten, 2001; Godinho et al., 2012). Por lo tanto, la investigación del sesgo atencional a la información relacionada con el dolor puede ayudar a comprender los mecanismos causales del mantenimiento del dolor, así como el desarrollo de la ansiedad y la depresión asociadas al dolor crónico (Aldrich et al., 2000; Crombez et al., 2012).

Aunque algunos autores sostienen la idea de que los pacientes con dolor crónico se caracterizan por la hipervigilancia hacia la información relacionada con el dolor (Pearce & Morley, 1989), esta suposición es controvertida. Muchos estudios no han podido replicar este resultado, ya sea informando de que no hay evidencia de dicho sesgo (Asmundson et al., 2005; Pincus et al., 1998), o encontrando sesgos similares en pacientes y controles sanos (Andersson & Haldrup, 2003; Beck et al., 2001; Crombez et al., 2000; Snider et al., 2000). En su revisión de 2013, Crombez y colaboradores concluyeron que existe un sesgo hacia las palabras o imágenes relacionadas con el dolor en los pacientes con condiciones de dolor crónico como la fibromialgia. Sin embargo, añadieron que el efecto era pequeño y que el sesgo hacia las señales de dolor estaba presente también en participantes sanos. Por lo tanto, no es un fenómeno robusto, ni es fácil de identificar, generar o replicar (Crombez et al. 2013 para una revisión).

Varios factores pueden explicar el patrón inconsistente de resultados en cuanto al sesgo atencional en pacientes con dolor crónico. Entre ellos, han sido subrayadas como variables críticas la falta de validez ecológica de los estímulos (generalmente palabras relacionadas con el dolor), que pueden no representar las preocupaciones reales de las pacientes o no ser relevantes para la población estudiada, y el tiempo de exposición de

los estímulos (Crombez et al., 2013). A pesar del potencial mayor impacto del uso de imágenes, su inclusión en los estudios que investigan el sesgo atencional es bastante reciente y limitada. Además, la mayoría de los estudios sólo han analizado índices conductuales (es decir, tiempos de reacción), que pueden no ser lo suficientemente sensibles al efecto de las imágenes.

Para superar algunos de los problemas anteriores, en este estudio presentamos rostros dinámicos con diferentes expresiones (dolor, neutro y felicidad), durante largos tiempos de exposición (microvídeos de 500 ms), y propusimos una estrategia diferente para evaluar el efecto del sesgo atencional. En lugar de utilizar paradigmas atencionales tradicionales, como las tareas Stroop, Dot-probe o Spatial Cueing, nuestro objetivo fue investigar cómo la atención hacia la información relacionada con el dolor afecta a la inhibición de la respuesta, una de las funciones ejecutivas que se presenta más alterada en la fibromialgia (Bell et al., 2018).

El control inhibitorio implica tanto evitación de respuestas inapropiadas, o inhibición de la respuesta, como la capacidad de ignorar estímulos irrelevantes para llevar a cabo una tarea, la atención selectiva. Varios autores sostienen que los circuitos neuronales del control inhibitorio y el dolor pueden solaparse y, por tanto, que las regiones cerebrales dedicadas a la inhibición de la respuesta podrían estar hipoactivadas en los pacientes con dolor crónico (Glass et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2014). En un reciente metanálisis, Bell y colaboradores (2018) publicaron que las pacientes con fibromialgia mostraban dificultad de moderada a grande en este tipo de tareas, aunque las diferencias entre estudios parecen variar significativamente.

Para aclarar esto, registramos la actividad electrofisiológica y los datos conductuales durante la realización de una tarea emocional Go-NoGo, uno de los paradigmas más empleados en el estudio del control inhibitorio, de pacientes con FM y controles sanas. Debido a la naturaleza dinámica de los estímulos, el EEG se analizó mediante descomposición de frecuencias temporales. En estudios previos se han observado aumentos de la actividad theta y delta durante la inhibición de la respuesta NoGo (Harper et al., 2014), aunque hasta la fecha no se

ha explorado el efecto de la presencia del dolor sobre estos indicadores. También analizamos los componentes N2 y P3 de los potenciales relacionados con eventos (ERPs), dos índices obtenidos en ensayos NoGo y relacionados con la monitorización del conflicto y la inhibición de la respuesta, respectivamente (Zhang & Lu, 2012).

Los objetivos del presente trabajo fueron 1) aclarar si las pacientes con fibromialgia muestran una mayor interferencia de la atención sobre el control inhibitorio ante la presentación de estímulos de dolor sobre el control inhibitorio (utilizando tanto índices conductuales como de actividad cerebral); 2) evaluar si las amplitudes de N2 y P3 ante rostros de dolor están relacionadas con los síntomas centrales de la fibromialgia (como la severidad del dolor, el catastrofismo, la depresión o las alteraciones del sueño). Dado que estudios anteriores han informado que la atención a las emociones negativas repercute negativamente sobre la inhibición de la respuesta (Lindström & Bohlin, 2012), esperamos encontrar mayor número de errores y tiempos de reacción más largos, así como una mayor modulación de N2 y P3, y potencia delta y theta ante las caras de dolor, un efecto que debería ser más pronunciado en las pacientes que sufren de FM. También esperamos encontrar una correlación significativa entre las amplitudes de los ERP y la gravedad de los síntomas clínicos.

3.2.MATERIAL Y MÉTODO

Participantes

En este estudio se incluyó una muestra de 28 mujeres con FM y 29 mujeres sanas, equiparadas en edad, educación, lateralidad y estado menopáusico. El criterio de inclusión para el grupo de FM fue el diagnóstico de la enfermedad por parte de un especialista sanitario según los criterios ACR para la fibromialgia. El criterio de exclusión fue la presencia de enfermedades mentales o trastornos psiquiátricos (excepto ansiedad y depresión). Además, las controles sanas (CS) no debían presentar ninguna condición de dolor crónico. Por razones

éticas, no se les pidió a las pacientes que retiraran sus tratamientos médicos prescritos. Las características sociodemográficas de los grupos se muestran en la Tabla 2.

Las participantes dieron su consentimiento informado por escrito para su participación en el estudio, aprobado por el Comité Autonomo de Ética de la Investigación de Galicia (2013/582), y realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Medidas

Los datos clínicos y sociodemográficos de las participantes se obtuvieron mediante una entrevista semiestructurada. Se crearon una serie de escalas visuales-analógicas (EVA) *ad-hoc* para evaluar los principales síntomas de la FM, así como el estado de salud general de las participantes. Las EVA se administraron en formato lápiz y papel y consistían en líneas horizontales de 10 cm en las que las participantes debían indicar su estado en las siguientes variables: dolor, estado de salud, rigidez, fatiga, estado de ánimo, dolor de cabeza y calidad del sueño. Todas ellas se presentaban de forma que el extremo derecho indicaba el mejor estado y el izquierdo el peor.

También se administró la versión española de la Escala de Catastrofismo ante el Dolor (*Pain Catastrophising Scale*, PCS; Campayo et al., 2008; Sullivan et al., 1995). Se tuvieron en cuenta la puntuación total y las puntuaciones en los factores rumiación, magnificación e impotencia.

Para evaluar los síntomas depresivos se utilizó la versión española del Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI; Beck et al. 1996), validada por Sanz et al. (2003).

La versión española del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI; Buysse et al., 1989; Jiménez-Genchi et al., 2008) fue autoadministrada para evaluar la calidad y la disfunción del sueño durante el mes anterior.

También se empleó la versión española del Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (*Memory Failures of Everyday Life*,

MFE-30; Lozoya-Delgado et al., 2012; Sunderland et al., 1984). El MFE-30 es un cuestionario que consta de 30 ítems relacionados con quejas en diferentes dominios cognitivos, que se responden en una escala tipo Likert de 5 puntos (entre "nunca" y "muy a menudo"). La puntuación total del MFE-30 (rango 0-120) se calculó como la suma de todos los ítems. Esta puntuación se clasificó en cuatro categorías: 0-7, 8-35, 36-50 y más de 50, que indican un rendimiento óptimo, normal, deterioro leve y deterioro moderado, respectivamente.

En la Escala de Estrés Percibido (*Perceived Stress Scale*, PSS; Cohen et al., 1994; Remor, 2006), los sujetos debían indicar cuál de las diversas afirmaciones describía mejor cómo se habían sentido durante la última semana, en función de lo imprevisible, incontrolable y sobrecargada que los encuestados consideraban su vida. Se considera una medida del grado en que las situaciones de la vida de las participantes se valoran como estresantes.

Finalmente, la lateralidad de las participantes se evaluó mediante la administración del Inventario de lateralidad de Edimburgo (Oldfield, 1971).

Procedimiento

La información demográfica y clínica de la muestra se obtuvo durante la sesión de evaluación, una vez que las participantes habían dado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. El procedimiento de evaluación se aplicó tanto a las pacientes con FM como a las CS. Tras la entrevista inicial y la administración de los cuestionarios, los registros de EEG se realizaron en una sala poco iluminada y protegida del ruido externo. La tarea Go-NoGo se diseñó y presentó utilizando el software Psychopy (Peirce & Peirce, 2009) en un monitor LCD de 17 pulgadas y 60 Hz a una distancia de 80 cm del sujeto. Los estímulos consistían en micropelículas, creadas y validadas por Collignon et al., 2008. Los vídeos originales tenían una duración de 1 segundo, pero para nuestro estudio utilizamos los últimos 500 ms de estos, cuando la emoción está bien definida por los actores y es más fácil de identificar.

Se indicó a las participantes que fijaran la mirada en una cruz situada en el centro de la pantalla, y a continuación se mostraron microvídeos de expresiones faciales, divididos en tres bloques. En cada bloque, se les pedía a las participantes que pulsaran un botón con el dedo índice lo más rápidamente posible cada vez que se mostrara una expresión específica (de felicidad, de dolor o neutra), y que inhibieran esta respuesta cuando la expresión mostrada fuera diferente (ver ejemplo en Figura 5). Cada bloque constaba de 40 ensayos Go y 40 ensayos NoGo y el intervalo entre los estímulos era de 1.9 a 2.3 segundos. El orden de los bloques estaba equilibrado entre las participantes, que tenían un período de descanso entre bloques. Antes del registro, se presentaron 10 ensayos de práctica con vídeos diferentes a los utilizados en la tarea, para asegurarse de que se comprendían bien las instrucciones y se identificaban correctamente las expresiones faciales.

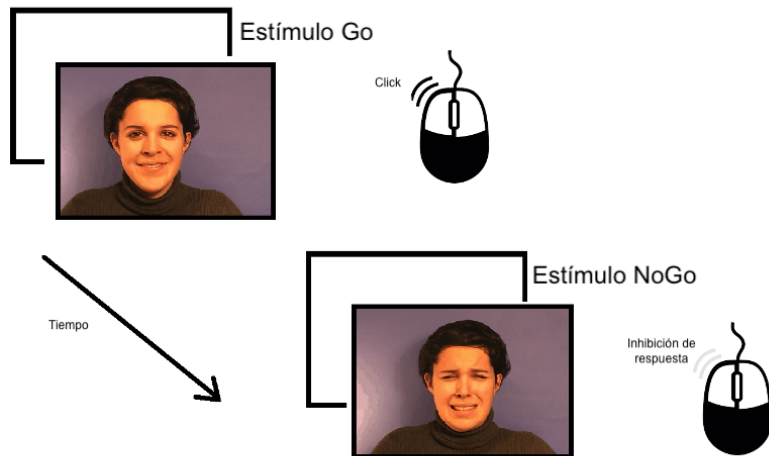


Figura 5 Ejemplo tarea Go-NoGo. En este caso, la participante debía responder con un click al rostro de felicidad (estímulo Go) e inhibir la respuesta ante otros estímulos (NoGo).

Registro y análisis del EEG

Para captación de la señal electroencefalográfica se utilizaron 32 electrodos, colocados según el Sistema Internacional 10-20, con un gorro elástico Acticap, y un amplificador Brain Vision Actichamp (Brain Products Inc.). Se colocó el electrodo de tierra en FPz, y la referencia en FP1. Un electrodo adicional fue colocado a 1 cm por debajo del ojo derecho para monitorizar los movimientos oculares verticales, calculando la diferencia entre este electrodo y FP2. Las impedancias de los electrodos se mantuvieron por debajo de 10k Ω , y la señal se digitalizó a 500Hz con un filtro de paso de banda en línea de 0,01-200Hz, y un filtro notch a 50Hz.

Los datos del EEG se analizaron utilizando la *toolbox* EEGLab 13.3 (Delorme & Makeig, 2004). Se re-referenciaron a una referencia media. Los datos de los electrodos con ruido excesivo se sustituyeron mediante el método de interpolación Spherical Spline. Los segmentos con grandes artefactos oculares o de otro tipo se rechazaron mediante inspección visual. Los datos se filtraron digitalmente utilizando un filtro FIR de paso alto de 0.5 Hz y un filtro FIR de paso bajo de 30 Hz. Se extrajeron las épocas de -800 a 1800 ms post-estímulo. Se aplicó un análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar los componentes relacionados con los artefactos debidos a actividad EOG o muscular. Se eliminaron las tendencias lineales de las épocas y las épocas con valores superiores a $\pm 100 \mu\text{V}$ desde -600 hasta 1500 ms (excluyendo los electrodos oculares) (véase el número final de épocas incluidas para cada grupo y expresión facial en la Tabla 5). Además, se corrigió la línea base de -200 a 0 ms en cada época.

La descomposición tiempo-frecuencia se realizó calculando la transformada rápida de Fourier inversa de la multiplicación del espectro de potencia del EEG por el espectro de potencia de diferentes Ondículas complejas de Morlet. Las Ondículas se crearon en 25 pasos logarítmicamente crecientes (de 2 a 35 Hz), con 3 ciclos en la frecuencia más baja hasta 8 en la más alta, también en pasos logarítmicamente crecientes. La perturbación espectral relacionada con el evento se normalizó con una transformación de decibelios (dB), utilizando la potencia media de -400 a -150 ms como línea de base. Se analizaron los

valores de potencia de theta sobre las áreas medio-frontales (FC1 y FC2), y las bandas delta y theta sobre las áreas visuales posteriores (O1 y O2), las localizaciones donde las oscilaciones suelen mostrar la máxima modulación de potencia (Cohen & van Gaal, 2013). Además, las ventanas de tiempo seleccionadas para los análisis fueron aquellas con mayor modulación de potencia.

También medimos la amplitud media de P3 en el electrodo Cz en una ventana de 350 a 600 ms, y la amplitud media de N2 en el electrodo Fz en una ventana de 250 a 340 ms sólo en los ensayos NoGo.

Análisis estadístico

Se utilizaron medias y desviaciones típicas para describir las variables cuantitativas, mientras que para las medidas cualitativas se analizaron frecuencias absolutas y porcentajes. Las diferencias entre los grupos de FM y CS en las variables clínicas y sociodemográficas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba Chi-cuadrado, dependiendo del tipo de variable considerada. Se realizaron ANOVAs de medidas repetidas con el grupo (2 niveles: FM, CS) como factor inter-sujetos, y la expresión facial (3 niveles: felicidad, dolor, neutro) como factor intrasujetos, para las medidas conductuales y para los índices psicofisiológicos de la potencia de theta mediofrontal, de theta posterior y de delta posterior, y para los valores de amplitud de P3 y N2 ante estímulos NoGo. Las asociaciones entre las amplitudes de los componentes N2 y P3 de los ERPs y las variables clínicas de las pacientes con FM se cuantificaron mediante correlaciones de Pearson. Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 20 de SPSS (SPSS, 2011).

3.3.RESULTADOS

Características clínicas

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de FM y CS en términos de edad, educación, estado menopáusico o lateralidad (Tabla 2).

Tabla 2 Características sociodemográficas de las pacientes con FM y de las controles sanas (CS).

	FM N = 28	CS N = 29	t, χ^2	p
Edad M (SD)	50.11 (9.89)	47.83 (11.06)	$t = .756$	0.453
Educación (%)			$\chi^2 = .242$	0.886
Primaria	33.3	37.9		
Secundaria	40.7	34.5		
Estudios superiores	25.9	27.6		
Menopausia (%)	53.8	46.2	$\chi^2 = .617$	0.432
Lateralidad derecha (%)	96.3	96.6	$\chi^2 = 2.01$	0.367

M (SD), media (desviación típica).

En cuanto a las variables clínicas, las comparaciones entre las pacientes FM y las CS fueron estadísticamente significativas para todas las escalas y subescalas analizadas (Tabla 3). En cuanto a las EVA, las puntuaciones más altas del grupo de pacientes se dieron en las escalas de dolor, rigidez, fatiga y calidad del sueño, que son los síntomas centrales de la fibromialgia. Con respecto a la presencia de catastrofismo ante el dolor, las pacientes con FM obtuvieron en la PCS una puntuación media de 23.72 (SD = 15.26) y el grupo de control una media de 11.00 (SD = 8.93). Cabe destacar que los grupos diferían en los 3 factores que componen la escala. En cuanto a la sintomatología depresiva, se encontraron en el BDI medias significativamente más altas para el grupo de FM (media = 20.16) en comparación con el grupo control (media = 10.17). Las pacientes también mostraron una peor calidad del sueño en el PSQI que las controles sanas (13.04 frente a 5.75), quejas cognitivas subjetivas más amplias en el MFE-30 (50.95

frente a 26.16) y mayores niveles de estrés en la PSS en comparación con el grupo control (31.78 frente a 21.71).

Tabla 3 Variables clínicas de las pacientes con FM y de las controles sanas (CS).

	FM M(SD)	CS M(SD)	t	p
EVA				
Dolor	6.61 (1.7)	3.12 (3.6)	4.433	< 0.001
Salud	5.92 (2.2)	3.45 (3.1)	3.271	0.002
Rigidez	7.98 (2.1)	2.30 (2.8)	8.122	< 0.001
Fatiga	7.48 (1.8)	3.14 (2.5)	6.996	< 0.001
Ánimo	5.45 (3.0)	3.12 (2.4)	2.913	0.006
Dolor de cabeza	4.85 (3.1)	1.68 (2.5)	3.966	< 0.001
Calidad de sueño	7.46 (2.6)	3.56 (3.0)	4.822	< 0.001
PCS				
Rumiación	7.50 (5.2)	4.04 (3.4)	2.826	0.007
Magnificación	5.00 (3.7)	2.84 (2.4)	2.453	0.018
Impotencia	10.92 (7.1)	4.11 (4.3)	4.168	< 0.001
Puntuación total	23.72 (15.3)	11 (8.9)	3.648	0.001
BDI	20.16 (10.4)	10.17 (6.0)	4.029	< 0.001
PSQI	13.04 (4.9)	5.75 (3.8)	5.484	< 0.001
MFE-30	50.95 (23.87)	26.16 (13.38)	4.012	< 0.001
PSS	31.78 (11.1)	21.71 (8.3)	2.923	0.006

M (SD), media (desviación típica); EVA, Escalas Visuales Analógicas; BDI, Inventario de Depresión de Beck; PCS, Escala de Catastrofismo ante el Dolor; PSQI, Índice de Calidad de Sueño Pittsburgh; MFE-30, Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana; PSS, Escala de Estrés Percibido.

Datos conductuales

Los datos conductuales obtenidos por las pacientes con FM y las CS en los ensayos Go y NoGo ante los estímulos de felicidad, dolor y neutros se muestran en la Tabla 4.

Hubo un efecto significativo de la Expresión Facial para la medida de tiempos de reacción en los ensayos Go [$F(2,114) = 18.34$; $p < .001$], así como para el porcentaje de respuestas correctas tanto en los ensayos Go [$F(2,104) = 46.59$; $p < .001$] como en los NoGo [$F(2,104) = 40.40$; $p < .001$]. Los contrastes a posteriori mostraron que, en los ensayos de Go,

las caras de dolor se asociaron con tiempos de reacción más lentos y más errores que los obtenidos ante las caras neutras y felices, en ambos grupos. Los rostros felices mostraron los tiempos de reacción más rápidos y los mayores porcentajes de aciertos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, ni una interacción significativa entre expresión facial y el grupo. En cuanto a los ensayos NoGo, las caras de dolor se asociaron con peores porcentajes de acierto en ambos grupos. En este caso, a la hora de inhibir la respuesta, los estímulos neutros se asociaron con el mejor rendimiento.

Tabla 4 Datos conductuales (tiempos de reacción y porcentaje de aciertos) en los ensayos Go y NoGo para los estímulos de dolor, neutros y de felicidad.

	Dolor		Neutro		Felicidad	
	FM	CS	FM	CS	FM	CS
Go						
RT M (SD)	641.40 (97.1)	658.95 (134.4)	621.96 (129.9)	612.27 (118.6)	594.87 (82.6)	585.60 (98.1)
% aciertos	87.32 (8.4)	82.41 (10.4)	95.18 (7.9)	95.00 (7.8)	96.52 (5.1)	96.94 (4.9)
NoGo						
% aciertos	88.65 (7.3)	90.58 (5.6)	96.69 (4.3)	98.69 (2.8)	93.63 (8.9)	94.08 (5.8)

RT, tiempos de reacción en segundos; M (SD), media (desviación típica).

Datos electrofisiológicos

Para los datos de tiempo-frecuencia (véase la Figura 6), medimos las oscilaciones theta medio-frontales (2,50-6 Hz) sobre FC1 y FC2 y de 100 a 600 ms. Se encontró un efecto de la expresión facial para la potencia theta [$F(2,114) = 6.61$; $p = 0.002$; $\eta p^2 = 0.104$; Dolor = $3,06 \pm 1,36$; Neutra = $2,72 \pm 1,20$; Felicidad = $2,63 \pm 1,15$], con diferencias entre las caras de dolor y las neutras ($p = 0.005$) y las de dolor y las felices ($p = 0.017$) tras las comparaciones post-hoc. No se observó ningún efecto significativo de grupo [$F(1,57) = 0.05$; $p = 0.94$] ni de interacción [$F(2,114) = 2.41$; $p = 0.094$].

La actividad delta posterior (2-4 Hz) -medida en los electrodos O1 y O2 y de 100 a 600 m- mostró un efecto principal de la expresión facial [$F(2,114) = 4.21$; $p = 0.017$; $\eta p^2 = 0.069$; Dolor = 2.34 ± 1.42 ; Neutra = 1.94 ± 1.31 ; Felicidad = 1.81 ± 1.55], con diferencias significativas sólo entre las condiciones de dolor y neutras ($p = 0.040$) en las comparaciones por pares. No se encontraron diferencias de grupo [$F(1,57) = 0.03$; $p = 0.85$] ni de interacción [$F(2,114) = 0.05$; $p = 0.95$].

Las oscilaciones theta posteriores (4-7 Hz) -medidas sobre O1 y O2 de 100 a 400 m- también mostraron un efecto de la expresión facial [$F(2,114) = 4.85$; $p = .010$; $\eta p^2 = 0.08$; Dolor = 2.99 ± 1.66 ; Neutra = 2.59 ± 1.70 ; Felicidad = 2.59 ± 1.53]. De nuevo, las comparaciones post-hoc mostraron diferencias entre las condiciones de dolor y neutro ($p = 0.043$) y de dolor y felicidad ($p = 0.009$), sin que hubiera un efecto significativo del grupo [$F(1,57) = 0.05$; $p = 0.83$] ni una interacción grupo x expresión facial [$F(2,114) = 0.65$; $p = 0.52$].

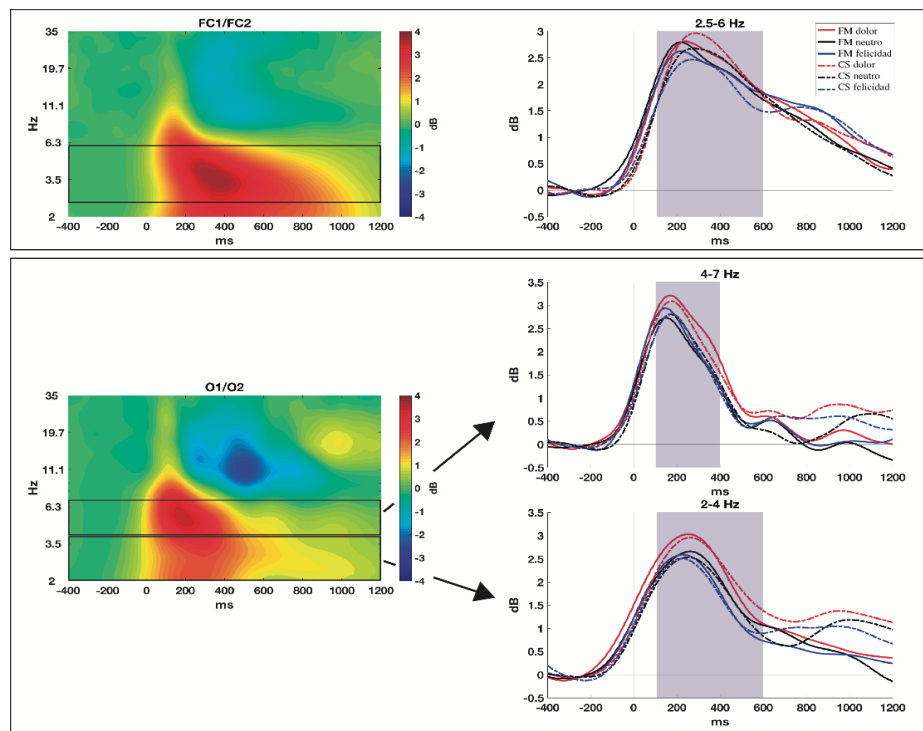


Figura 6 Descomposición de frecuencias temporales del EEG ante caras de dolor, neutras y de felicidad obtenidas de pacientes con FM y controles sanas en ensayos NoGo.

Fila superior: theta medio-frontal (FC1/FC2); fila inferior: alfa y theta posterior (O1/O2). Los espectrogramas promediados entre las condiciones y los grupos se muestran en la columna izquierda, mientras que la columna derecha muestra el curso temporal para cada grupo y condición, en las bandas de frecuencia seleccionadas. Las áreas sombreadas muestran las ventanas temporales seleccionadas para las comparaciones estadísticas.

En cuanto a los ERPs, la Tabla 5 muestra la amplitud media (μV) para los dos componentes analizados.

Tabla 5 Número de épocas de EEG empleadas para el cálculo de los ERPs y amplitudes medias de los componentes P3 y N2 (en μV , desviación típica entre paréntesis) para pacientes con FM y participantes sanas (CS) para cada tipo de estímulo.

	Dolor		Neutro		Felicidad	
	FM	CS	FM	CS	FM	CS
Épocas M (SD)	32.5 (2.0)	32.7 (1.5)	34.20 (1.9)	34.5 (1.7)	32.8 (2.5)	32.1 (2.0)
P3 NoGo	3.44 (2.9)	3.37 (3.3)	3.40 (2.4)	2.94 (2.8)	2.60 (2.5)	3.16 (3.0)
N2 NoGo	-4.52 (4.1)	-5.02 (3.2)	-4.40 (3.7)	-4.10 (2.9)	-4.69 (3.8)	-4.18 (2.8)

M (SD), media (desviación típica).

Para la amplitud P3, los resultados mostraron un efecto significativo de la Expresión Facial [$F(2,114) = 3.557$; $p = .032$; $\eta^2 = .059$]. Los contrastes posteriores mostraron una amplitud P3 significativamente mayor para el dolor (media = $3.41 \pm 3.09 \mu\text{V}$) que para las caras felices (media = $2.89 \pm 2.77 \mu\text{V}$) ($p = .027$). No se encontró un efecto significativo del grupo.

Para N2, el ANOVA mostró una interacción significativa Expresión Facial x Grupo para la amplitud de este componente [$F(2,114) = 3.424$; $p = .036$; $\eta^2 = .057$]. Los contrastes a posteriori mostraron diferencias significativas entre las caras de dolor (media = $-5.02 \pm 0.66 \mu\text{V}$) y las neutras (media = $-4,10 \pm 5.88 \mu\text{V}$), ($p = .001$); y entre las caras de dolor y las felices (media = $-4.18 \pm 0,59 \mu\text{V}$), ($p = .005$), sólo para el grupo de control. Para el grupo de pacientes, no hubo diferencias en la amplitud de N2 entre ninguna categoría emocional. Los trazados de potenciales evocados obtenidos en los ensayos NoGo en los electrodos Fz y Cz para todos los estímulos se muestran en la Figura 7.

Las correlaciones de Pearson realizadas entre la amplitud de los componentes N2 y P3 para las caras de dolor y las variables clínicas de las pacientes con FM revelaron que existe una correlación entre la amplitud de N2 y la calidad del sueño medida con el PSQI ($r = 0.516$; $p = 0.007$), y la amplitud de P3 y el nivel de dolor evaluado por la EVA ($r = -.466$; $p = 0.016$). No se encontró ninguna otra correlación significativa entre los componentes N2 y P3 de los ERPs y los índices clínicos.

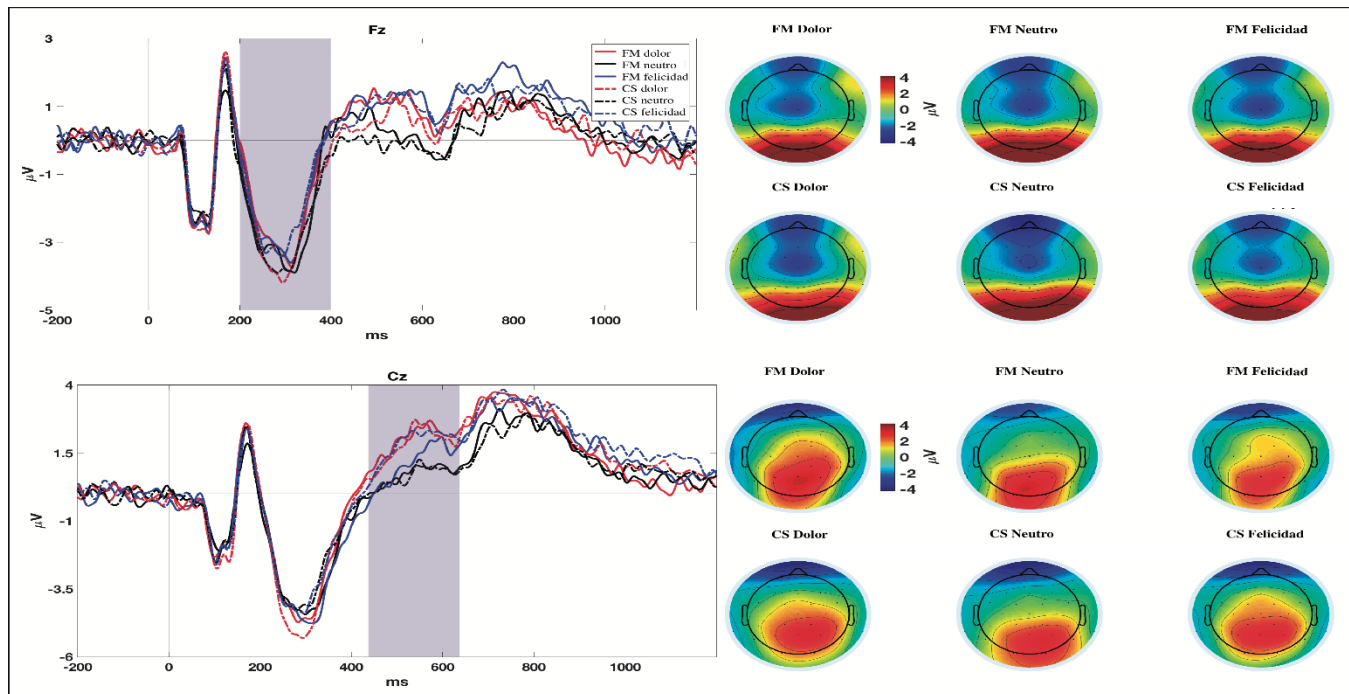


Figura 7 Grandes medias de los ERPs en los electrodos Fz y Cz para los ensayos de dolor, neutros y de felicidad en ensayos NoGo en pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS). Las áreas sombreadas muestran las ventanas de tiempo seleccionadas para las comparaciones estadísticas. La distribución topográfica de la actividad eléctrica cerebral (media de las ventanas temporales seleccionadas) para cada grupo y condición se muestra al lado derecho.

3.4.DISCUSIÓN

Como objetivo de este estudio se planteó, por una parte, comprobar la hipótesis de un posible sesgo atencional hacia estímulos relacionados con el dolor en pacientes con FM, y si la atención hacia estos estímulos provoca mayor interferencia sobre el control inhibitorio en estas pacientes. Para ello empleamos el paradigma Go-NoGo emocional en una tarea administrada a 28 mujeres con FM y 29 mujeres sanas sin dolor, en la cual los estímulos consistían en imágenes dinámicas de rostros con expresiones de alegría, dolor y neutras. Durante la tarea, en la que las participantes tenían que responder o inhibir la respuesta ante microvídeos de rostros con diferentes expresiones, se registraron índices conductuales y la actividad eléctrica cerebral de las mujeres. Dada la naturaleza dinámica de los estímulos, se realizaron análisis de tiempo-frecuencia del EEG (theta medio-frontal, y delta y theta posterior) y también se obtuvieron los componentes de potenciales evocados N2 y P3 tras el promedio de los ensayos NoGo.

Los resultados obtenidos, en primer lugar, apoyan que la atención a las caras de dolor interfiere con la inhibición de la respuesta. Desde el punto de vista conductual, las expresiones de dolor se asociaron con un mayor porcentaje de errores y tiempos de reacción más lentos. Este resultado sugiere que los estímulos relacionados con el dolor son más conflictivos y pueden comprometer más recursos atencionales para su procesamiento, lo que resulta en tiempos de reacción más largos. No obstante, este efecto no fue diferente en las pacientes y las participantes controles.

Pearce y Morley (1989) fueron pioneros en el estudio del sesgo atencional en el dolor crónico. Utilizando una tarea Stroop emocional, descubrieron que las pacientes con FM mostraban tiempos de reacción más largos al nombrar el color de las palabras relacionadas con el dolor que con aquellas con contenido semántico neutro o emocionalmente negativo. Esto se tomó como evidencia de que los pacientes con dolor crónico muestran un sesgo hacia información relacionada con el dolor,

como revela su concentración en una dimensión irrelevante para la tarea -la expresión facial-, provocando una respuesta más lenta al color de la palabra. No obstante, los resultados de la literatura al respecto están lejos de ser concluyentes ya que el estudio de sesgo atencional en pacientes con FM ha arrojado resultados contradictorios.

González y colaboradores (2010) emplearon una tarea Stroop emocional para explorar el posible papel mediador de la ansiedad en este fenómeno. Paradójicamente, encontraron que las pacientes con FM eran significativamente más lentas en la denominación del color de las palabras neutras, mientras que mostraban una tendencia no significativa a ser más lentos en las palabras relacionadas con los síntomas de la fibromialgia y de valencia negativa. Estos efectos no estaban mediados por la ansiedad, sino por el grado de desagrado percibido asociado a los estímulos negativos. Por el contrario, Duschek y colaboradores (2014) encontraron una fuerte interferencia emocional en las pacientes con FM en relación con los sujetos sanos, manifestada como un mayor retraso en la respuesta al nombrar el color de las palabras negativas en comparación con los adjetivos neutros. Sugirieron que, en las pacientes con FM, la información negativa recluta una cantidad desproporcionada de recursos cognitivos, ralentizando así los procesos concurrentes.

Aunque utilizamos una estrategia diferente -analizar la influencia de la atención al dolor sobre el control inhibitorio-, nuestros resultados conductuales están en consonancia con las conclusiones del metanálisis realizado por el grupo de Crombez (2013), donde concluyen que el sesgo atencional hacia la información con valencia negativa es similar en pacientes con dolor crónico y en sujetos sanos. Asimismo, nuestros datos conductuales concuerdan con los resultados de Glass et al., (2011), quienes observaron los mismos tiempos de reacción y precisión en pacientes con FM durante una tarea simple de Go-NoGo. Dado que estudios previos han sugerido una mayor eficacia de las imágenes para representar emociones en comparación con las palabras (Crombez et al., 2000, 2013; Van Damme et al., 2010), en este trabajo hemos empleado imágenes y, para hacerlas más realistas y con un mayor impacto, las hemos presentado de forma dinámica. A pesar de esta elección, no hemos podido observar un patrón de respuesta que

confirme una mayor interferencia de los estímulos de dolor sobre el control inhibitorio en las pacientes que en las controles sanas.

Para conocer mejor las características temporales de la activación neuronal implicada en la inhibición de la respuesta, registramos el EEG durante la realización de la tarea y lo analizamos con dos metodologías diferentes. Dado que los componentes de los ERPs pueden estar reflejando la superposición de la actividad theta y delta (Harper et al., 2014), y dada la naturaleza dinámica de nuestros estímulos, aplicamos la descomposición tiempo-frecuencia al EEG. Analizamos las bandas theta medio-frontal, y delta y theta posterior, y encontramos que todas ellas eran significativamente mayores para las caras de dolor, sin que apareciesen diferencias entre grupos. En cuanto a los ERPs, y también en paralelo con los resultados de tiempo-frecuencia y conductuales, el componente P3 en la condición NoGo fue mayor cuando se presentaban caras de dolor, pero el efecto fue similar para las pacientes y las controles sanas. En este sentido, nuestros resultados también contrastan con estudios anteriores. En 2013, Mercado y colaboradores, utilizando un paradigma Stroop emocional, encontraron mayores amplitudes del componente P450 en las pacientes al procesar estímulos relacionados con los síntomas en comparación con el resto de los estímulos. Esto se interpretó como un aumento de la actividad neuronal prefrontal al procesar información relacionada con los síntomas de la FM. Como no encontraron diferencias entre grupos en los resultados conductuales, hipotetizaron que un mayor componente P450 podría estar reflejando la activación de un mecanismo de compensación para mantener el rendimiento de la tarea cognitiva mediante recursos inhibitorios cognitivos adicionales (Mercado et al., 2013). También González-Roldán y colaboradores (2013) encontraron que las pacientes con FM mostraban mayores amplitudes, en este caso de N100, a las expresiones faciales de dolor y enfado que de felicidad. A diferencia de los estudios anteriores, que emplearon tareas atencionales sencillas, nosotros utilizamos un paradigma más exigente en el que las participantes tenían que identificar la expresión facial y luego preparar o inhibir su respuesta motora. Aun así, y utilizando estímulos directamente relacionados con el síntoma más característico de la FM, no pudimos identificar diferencias en la actividad cerebral relacionada con la inhibición de la

respuesta. El hecho de que los análisis de tiempo frecuencia y los datos de P3 sean totalmente consistentes añade solidez al hallazgo principal de este trabajo, que no confirma que las pacientes con FM tengan dificultades para desligar su atención de la información relacionada con el dolor mientras realizan una tarea de inhibición.

Nuestros resultados están en consonancia con un estudio reciente de Sitges y colaboradores (2018), en el que compararon el desempeño de pacientes con FM con sujetos sin dolor en una tarea Go-NoGo utilizando caras de dolor, felices y neutras; no encontrando diferencias de grupo en las amplitudes N200 y P300, lo que se interpretó como ausencia de alteración en la inhibición de respuesta de las pacientes. Sin embargo, nuestros resultados contradicen el informe de Glass et al. (2011) sobre la disminución de la activación en las estructuras corticales de la red de inhibición en pacientes con FM, lo que fue interpretado por los autores como una consecuencia de que los recursos neuronales compartidos se utilizan para el procesamiento del dolor.

La única diferencia electrofisiológica significativa entre los grupos de nuestro estudio está relacionada con la amplitud de N2, para la que se encontró una interacción del grupo con el tipo de expresión facial. Sólo en el caso de las participantes sanas, N2 mostró diferencias entre los rostros de dolor y las caras neutras y felices. El componente N2 obtenido en los ensayos NoGo se ha relacionado con procesos inhibitorios y, más recientemente, con la detección del conflicto (Donkers & Van Boxtel, 2004; Falkenstein et al., 1999). Por tanto, los datos parecen indicar que, en las controles sanas, el procesamiento de las expresiones faciales de dolor puede producir más conflicto; mientras que, en las pacientes, que están más familiarizadas con el dolor y pueden requerir menos recursos atencionales para identificarlo, el conflicto sería menor. Esto explicaría la falta de modulación de la amplitud de N2 en presencia de caras de dolor en las pacientes con FM. Alternativamente, este resultado también podría indicar un retraso en el procesamiento emocional en las pacientes, ya que alrededor de 300 ms post-estímulo aún no han diferenciado el contenido emocional. Sin embargo, la falta de una diferencia significativa en los tiempos de reacción entre las pacientes y las controles sanas no parece apoyar esta explicación. Por último, también podría interpretarse como una menor

reactividad emocional en las pacientes con fibromialgia. En este sentido, hay estudios que corroboran que la alexitimia, un constructo de personalidad caracterizado por la dificultad para identificar y comunicar los sentimientos (Taylor, 1984), puede desempeñar un papel en el mantenimiento o la exacerbación de los síntomas de la fibromialgia (Huber et al., 2009; van Middendorp et al., 2008).

Para dilucidar la relación entre los ERPs obtenidos en presencia de caras de dolor y las variables clínicas en el grupo de pacientes con FM, realizamos un análisis correlacional para el grupo de FM. Los resultados sugieren que las pacientes con altos niveles de dolor pueden asignar menos recursos de procesamiento a las expresiones de dolor (menor amplitud de P3) en un contexto de laboratorio, quizás debido a su facilidad para identificar dichas expresiones. También encontramos una correlación significativa entre las alteraciones del sueño y la amplitud de N2 (más pequeña) ante los estímulos de dolor. En contra de lo que cabría esperar, no encontramos ninguna correlación entre variables como el catastrofismo o la depresión y los ERPs. En esta línea, Sitges et al. (2018) no encontraron diferencias significativas entre pacientes con FM con depresión leve o severa en las amplitudes de N2 y P3.

Nuestro estudio se suma a un creciente cuerpo de investigación que no ha logrado encontrar evidencia de un sesgo atencional hacia los estímulos relacionados con el dolor en pacientes con fibromialgia, distinto al que presentan sujetos sanos. Es posible que se necesiten paradigmas más sensibles para provocar el sesgo de respuesta hacia los estímulos del dolor. A pesar de emplear imágenes dinámicas en lugar de palabras escritas, es posible que nuestros estímulos no hayan tenido suficiente impacto, y que no hayan interferido en el procesamiento emocional. Quizás el impacto hubiera sido mayor si las imágenes se refirieran al dolor experimentado por el propio sujeto, y no al dolor de los demás, ya que algunos autores sugieren que los sesgos en el procesamiento de la información son crecientes y pueden incluso depender de la codificación autorreferencial (Pincus et al., 1998). Sin embargo, la investigación sobre la empatía con el dolor parece respaldar la validez ecológica y el impacto de los estímulos utilizados: se ha demostrado que la percepción subjetiva del dolor aumenta al observar

a otras personas con dolor (Godinho et al., 2008), y recientes estudios de imagen han mostrado patrones de activación superpuestos cuando los sujetos sienten sus propias emociones y observan las mismas emociones en otras personas (Ochsner & Gross, 2008).

La atención influye en el dolor subjetivo (Miron et al., 1989) y se acompaña de cambios de actividad en la Matriz del Dolor (Godinho et al., 2008). En este sentido, es importante que investigaciones futuras exploren a fondo el papel que desempeña el sesgo atencional en la causalidad y el mantenimiento de las enfermedades de dolor crónico como la fibromialgia, y las posibles consecuencias que una atención preferente a estímulos relacionados con la enfermedad puede tener en la calidad de vida de las pacientes (Schoth et al., 2012). El sesgo atencional ante información de dolor puede ser inicialmente adaptativo, permitiéndonos escapar o evitar el dolor. Sin embargo, si esta atención persiste incluso cuando el dolor es inevitable -como en el caso del dolor crónico-, sólo puede exacerbar el dolor, la discapacidad y la angustia (Van Ryckeghem et al., 2013), y potenciar síntomas como la discognición, la ansiedad y la depresión. Por lo tanto, el sesgo atencional sigue siendo un factor potencialmente importante en el desarrollo del dolor crónico y la fibromialgia, y un área relevante de enfoque al desarrollar estrategias de tratamiento.

A pesar de los hallazgos de la literatura, en los que se muestra que los circuitos de control inhibitorio de las pacientes con FM podrían encontrarse hipoactivados (Glass et al. 2011; Schmidt-Wilcke et al. 2014), en este trabajo no se han encontrado diferencias en el desempeño de una tarea de inhibición de las pacientes con FM en comparación con el grupo de pacientes sanas. De cualquier modo, hemos empleado una tarea con estímulos con valencia emocional, y los resultados no son comparables con los de estudios previos, en los que se emplearon paradigmas Stroop o Go-NoGo con estímulos de contenido irrelevante (para una revisión, Bell et al., 2018). Por lo tanto, es de interés seguir estudiando la presencia de un posible déficit en el control inhibitorio, así como en el resto de los dominios de las funciones ejecutivas y memoria de trabajo en estas pacientes.

Como limitaciones del presente estudio, debemos subrayar el hecho de que utilizamos ensayos equiprobables de Go y NoGo. Aunque esto es bastante frecuente en la literatura, Wessel (2018) encontró que las tareas Go-NoGo de ritmo lento y equiprobables se asociaron con una reducción de la amplitud P3 frontocentral. Por lo tanto, nuestra tarea podría no haber sido lo suficientemente sensible para capturar las diferencias entre los grupos. Otra limitación está relacionada con el control de la ingesta de medicamentos. Debido a la escasa eficacia del tratamiento farmacológico, las pacientes con FM suelen estar polimedicadas y sometidas a continuas modificaciones en su pauta farmacológica. Se pidió a las participantes que no tomaran más medicamentos de los necesarios, pero, por razones éticas, no se les retiró el tratamiento prescrito.

4. CARACTERIZACIÓN COGNITIVA DE LA FIBROMIALGIA: FUNCIONAMIENTO EN MEMORIA DE TRABAJO Y QUEJAS COGNITIVAS

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, 6, e5907.

Doi: [10.7717/peerj.5907](https://doi.org/10.7717/peerj.5907)

4.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado previamente, la disfunción cognitiva en la FM, también llamada discognición, abarca las dificultades cognitivas objetivas observadas en las pruebas neuropsicológicas y también las quejas cognitivas autoinformadas (Glass, 2009).

En lo que respecta a las dificultades cognitivas objetivas, se ha propuesto que las pacientes con FM tienen problemas en la WM porque muestran dificultades ante tareas que implican distracción (Katz et al., 2004) o en entornos complejos y rápidamente cambiantes (Ceko et al., 2012; Glass, 2009); sin embargo, los resultados al respecto no son del todo consistentes. Además, se debe tener en cuenta, atendiendo a los modelos multicomponente (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Logie, 1999; Miyake & Shah, 1999), que la WM representa un constructo multifacético que requiere una exploración completa, incluyendo cada uno de sus componentes, para poder conocer su estado global en las pacientes, lo que no ha sido llevado a cabo en estudios previos.

Si bien varios estudios han revelado que las pacientes con FM muestran déficits en el componente del bucle fonológico de la WM (Di Tella et al., 2015; Leavitt & Katz, 2008; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Roldán-Tapia et al., 2007), en la agenda visoespacial (Luerding et al., 2008), y en diferentes aspectos del sistema ejecutivo central relacionados con la WM, como la capacidad de actualizar e inhibir información (Akdoğan et al., 2013; Cherry et al., 2014; Coppieters et al., 2015; Cuevas-Toro et al., 2014; Di Tella et al., 2015; Martinsen et al., 2014; Seo et al., 2012; Tesio et al., 2015), hasta la fecha ninguna investigación ha estudiado todos los componentes de ésta en una misma muestra de pacientes con FM (Berryman et al., 2013; Gelonch et al., 2013; Wu et al., 2018). Además, algunos autores o bien no han encontrado ninguna evidencia de alteración en el rendimiento de estos componentes (Ceko, Bushnell & Gracely, 2012; Glass et al., 2011; Kim et al., 2012; Landrø et al., 1997;; Mohs et al., 2012; Schmidt-Wilcke et al., 2014; Suhr, 2003; Tesio et al., 2015; Veldhuijzen et al., 2012; Walteros et al., 2011), o esta alteración ha sido explicada por otros síntomas característicos de la enfermedad, como depresión, fatiga o dolor (Dick, Eccleston & Crombez, 2002; Gelonch et al., 2016; Kim et al., 2012; Landrø et al., 1997; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Suhr, 2003). La variedad de tareas utilizadas para evaluar la WM, la diversidad de muestras y el tamaño de estas, y la falta de investigaciones en las que se evalúen todos los componentes de la WM de manera

conjunta en un mismo grupo de pacientes con FM dificulta la caracterización del funcionamiento global de la WM de estas pacientes.

Las quejas cognitivas subjetivas, o *fibrofog* son un síntoma muy común y perturbador entre estas pacientes, pero en comparación con el estudio del aspecto objetivo, parecen haber sido pasadas por alto en la investigación sobre la discognición en FM (Glass, 2009).

Una de las cuestiones por elucidar es hasta qué punto las quejas cognitivas pueden indicar de forma fiable un deterioro de la función cognitiva en la FM. Algunos autores han profundizado en esta cuestión en estudios con otras poblaciones clínicas (Alegret et al., 2015), adultos mayores (Burmester et al., 2016; Chin et al., 2014; Crumley et al., 2014) y población trabajadora de mediana edad (Stenfors et al., 2013), y los resultados han sido controvertidos. En el caso de las pacientes con FM, algunos autores han observado una relación entre sus quejas cognitivas y su rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, apoyando el uso de las quejas como un indicador válido de los problemas cognitivos. Pero, por el contrario, otros han destacado la desconexión entre la experiencia subjetiva de los problemas cognitivos y la realidad objetiva del rendimiento cognitivo en las pacientes con FM (Gelonch et al., 2016; Walitt et al., 2016).

Se ha sugerido que esta sintomatología subjetiva podría no estar relacionada con índices de funcionamiento cognitivo, si no que otros síntomas característicos de la enfermedad, como la depresión, la fatiga o el dolor, podrían tener un impacto negativo sobre la percepción del estado cognitivo que tienen estas pacientes (Castel et al., 2008; Gelonch et al., 2016, 2017; Kravitz & Katz, 2015; Suhr, 2003; Williams et al., 2011).

Ante esta laguna en la literatura sobre ambos dominios de la discognición en fibromialgia, en este estudio nos proponemos, por una parte, caracterizar los procesos de memoria de trabajo a través del estudio de sus componentes en una misma muestra de pacientes con FM, valorando la mediación sobre la misma de otras variables como la velocidad de procesamiento; y de síntomas clínicos de la enfermedad como el dolor, la depresión y la fatiga.

También pretendemos aportar conocimiento sobre el aspecto subjetivo de la discognición, explorando hasta qué punto las quejas cognitivas subjetivas, tanto generales como específicas, de pacientes con FM se muestran relacionadas con su rendimiento cognitivo en pruebas objetivas.

Por lo tanto, los objetivos de este estudio fueron (1) determinar si existen diferencias significativas entre pacientes con FM y sujetos de control sanos en una serie de medidas objetivas de la memoria de trabajo y medidas cognitivas subjetivas, analizando el efecto del dolor, la depresión y la fatiga en las posibles diferencias; (2) explorar la relación entre las medidas cognitivas objetivas, de memoria de trabajo, y subjetivas en pacientes con FM.

4.2. MATERIAL Y MÉTODO

Participantes

En este estudio participaron 71 mujeres de entre 28 y 64 años, un grupo de 38 pacientes con diagnóstico de FM y un grupo de 33 controles sanas (CS), equiparadas en edad, educación, lateralidad y estado menopáusicos. Para su inclusión en el estudio, las participantes dieron su consentimiento informado por escrito, aprobado por el Comité Autónomo de Ética de la Investigación de Galicia (2013/582), y realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Las pacientes fueron remitidas desde diferentes centros médicos y asociaciones de FM de Galicia, mientras que las controles sanas fueron reclutadas en la comunidad mediante el método bola de nieve. Todas las participantes recibieron 25 € para cubrir los gastos de desplazamiento.

El criterio de inclusión para el grupo de FM fue el diagnóstico de la enfermedad por parte de un reumatólogo, cumpliendo los criterios de diagnóstico establecidos en 1990 (Wolfe et al., 1990). Se aplicó como criterio de exclusión para todas las participantes tener historia de

cualquier condición médica asociada con disfunción cognitiva, enfermedad mental o trastornos psiquiátricos (excepto ansiedad y depresión). Además, las CS no debían tener ninguna condición de dolor crónico. Por razones éticas no se pidió a las pacientes que retiraran su tratamiento médico prescrito.

Medidas

Los datos clínicos y sociodemográficos de las participantes se obtuvieron mediante una entrevista semiestructurada. La intensidad del dolor y la fatiga experimentada durante la última semana se midieron a través de escalas visuales-analógicas (EVA) creadas *ad-hoc*. Las EVA se administraron en formato lápiz y papel y consistían en líneas horizontales de 10 cm en las que las participantes debían indicar su estado, de forma que el extremo derecho indicaba el mejor estado posible y el izquierdo el peor. Los síntomas depresivos se evaluaron mediante la versión española del Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI; Beck et al. 1996), validada por Sanz et al. (2003).

La lateralidad de los participantes se evaluó mediante la administración del Inventario de lateralidad de Edimburgo (*Edinburgh Handedness Inventory*; Oldfield, 1971).

Evaluación de la memoria de trabajo

Se utilizó un enfoque multicomponente para evaluar la memoria de trabajo (Baddeley & Hitch, 1974; Miyake & Shah, 1999; Tirapu-Ustárroz et al., 2005; Verdejo-García & Bechara, 2010). La agenda visoespacial, el bucle fonológico y diferentes aspectos del sistema ejecutivo central relacionados con la relacionados con la WM (como la capacidad de mantener, monitorizar, manipular y actualizar información, así como la inhibición y la flexibilidad atencional) fueron evaluados mediante las tareas descritas a continuación.

La tarea de Autoordenación de Dígitos (*Digit Ordering Task*, DOT; Petrides et al., 1993) permitió obtener información sobre el proceso de

monitorización necesario para completar con éxito una tarea. Se pidió a las participantes que dijeran en voz alta números entre 1 y 10 al azar, sin repetir ni olvidar ningún dígito en diez ensayos. La suma de los errores de omisión y las repeticiones en los diez ensayos se registró como puntuación final.

El test de los 5 Dígitos (Sedó, 2004) se empleó para evaluar aspectos de la WM relacionados con el sistema ejecutivo. La prueba se describe como una tarea Stroop numérica, que permite evaluar la capacidad de hacer frente a las interferencias -inhibición- y de alternar entre procesos mentales -flexibilidad-, y también la velocidad de procesamiento cognitivo. Tiene la ventaja de mostrar contenido verbal mínimo y, por tanto, permite su aplicación en contextos multilingües como es el caso de la comunidad de Galicia. Se compone de cuatro subpruebas: en la parte 1 (Lectura) se pedía a las participantes que leyeran la cifra presentada en una serie de cuadros de texto, cada uno de los cuales contenía tantas repeticiones del dígito como indicaba el mismo. En la parte 2 (Contar), las cajas contenían asteriscos y se pedía a las participantes que indicaran el número de éstos en cada casilla. En la parte 3 (Focusing), las casillas eran similares a las de la parte 1, salvo que la identidad del dígito de cada casilla no se correspondía con el número de dígitos de la misma. En este caso, se pedía a las participantes que indicaran el número de dígitos e ignoraran su identidad. En la parte 4 (Cambio), una pista adicional indicaba si la participante debía informar del número de dígitos o su identidad (leer o contar). En todas las partes de la prueba, el rendimiento se midió en función del tiempo necesario para completar la tarea. Para medir los componentes relacionados con el sistema ejecutivo, se calcularon los índices de Inhibición (Concentración menos Lectura) y Flexibilidad (Cambio menos Lectura).

Se utilizó el subtest de Secuenciación de Letras y Números de la versión española de la Escala de Memoria Wechsler III (*Letters and Numbers*, L&N; Wechsler, 1997) para proporcionar datos sobre el mantenimiento y la manipulación de la capacidad de información verbal en la WM. Se presentaron oralmente una serie de listas mixtas y ordenadas al azar de letras y números de longitud creciente. Se pidió a las participantes que repitieran las listas en un orden determinado: primero los números en

orden ascendente y luego las letras en orden alfabético. Se registró el número total de ítems que fueron capaces de reproducir.

El subtest de Localización Espacial Cubos de Corsi, de la versión española de la Escala de Memoria Wechsler III (Wechsler, 1997) se utilizó para evaluar aspectos de la agenda visoespacial y la capacidad de manipular la información visoespacial mientras está almacenada temporalmente. Para esta tarea se emplea un tablero con nueve cubos que tocamos en un orden específico. Las participantes debían observar la secuencia de bloques tocados y repetirla a continuación en el mismo orden (Directos) o en orden inverso (Inversos). La tarea comenzaba con una serie de dos bloques y se iba aumentando gradualmente la longitud de las series en cada ensayo. Se registró el número de bloques que eran capaces de recordar en orden, en la tareas hacia adelante (Directo) y hacia atrás (Inverso).

El subtest Dígitos de la versión española de la Escala de Memoria Wechsler III (Wechsler, 1997) se administró para evaluar el bucle fonológico y la capacidad de las participantes para manipular la información verbal mientras está almacenada temporalmente. Se les pidió que repitieran cadenas de dígitos de longitud creciente en el mismo orden dado, en la tarea hacia adelante, y en orden inverso, en la tarea hacia atrás. Se registraron el número de dígitos que eran capaces de recordar en la tareas hacia delante (Directo) y hacia atrás (Inverso).

También se administraron tareas visuales de 1-back y 2-back, con el fin de evaluar la capacidad de mantener, controlar, manipular y actualizar la información en la memoria. Se empleó el software PsychoPy (Peirce & Peirce, 2009) para diseñar y presentar las tareas en un ordenador. Las participantes debían atender a una secuencia de dígitos (del 0 al 9) presentados uno a uno en la pantalla, y pulsar un botón de respuesta con el dedo índice de su mano dominante cuando aparecía un estímulo objetivo, que consistía en números idénticos al presentado un ensayo (condición 1-back) o dos ensayos (condición 2-back) antes (ver ejemplo en Figura 8). Cada tarea constaba de 220 ensayos, con un 30% de estímulos objetivo. El porcentaje de respuestas correctas y el número de falsos positivos en cada tarea se registraron para su análisis.

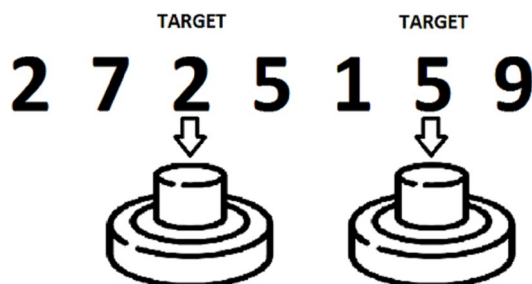


Figura 8 Ejemplo de la tarea 2-back.

Las participantes deben pulsar el botón cuando el número en pantalla se corresponde con el presentado 2 ensayos atrás.

Además de las medidas de la WM descritas anteriormente, también se midió la velocidad de procesamiento en la prueba de lectura de 5 dígitos y los tiempos de reacción en las tareas 1-back y 2-back. Aunque la velocidad de procesamiento no es un subcomponente de la memoria de trabajo, está presente en muchas tareas que la evalúan. Para garantizar que nuestros resultados reflejasen el rendimiento de las participantes estrictamente en los componentes de la memoria de trabajo, utilizamos estas medidas para controlar posibles diferencias entre grupos en la velocidad de procesamiento.

Evaluación de las quejas cognitivas subjetivas

Con el fin de obtener información sobre sus quejas cognitivas generales, las participantes fueron interrogadas acerca de sus "Problemas para pensar o recordar" utilizando el ítem I.2 de la versión española del Cuestionario de Síntomas de Fibromialgia (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ; Häuser et al., 2012; Carrillo-de-la-Peña et al., 2015). La respuesta fue codificada como 0 (no presente), 1 (problemas leves), 2 (problemas moderados) y 3 (problemas severos).

Para un mejor informe de la percepción subjetiva de deterioro cognitivo, se ha propuesto que es importante evaluar tipos específicos de comportamiento (Hertzog et al., 2000). Por ello, se administró

también la versión española del Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (Memory Failures in Everyday life, MFE-30; Sunderland et al., 1984; Lozoya-Delgado et al., 2012;). El MFE-30 es un cuestionario que consta de 30 ítems relacionados con quejas en diferentes dominios cognitivos, que se responden con escalas tipo Licker de 5 puntos (entre "nunca" y "muy a menudo"). Se calculó la puntuación total (rango 0-120) como la suma de todos los ítems. Esta puntuación se clasificó en cuatro categorías: 0-7, 8-35, 36-50 y más de 50, que indican un rendimiento óptimo, normal, deterioro leve y deterioro moderado, respectivamente. Para obtener más información a partir del cuestionario MFE-30, se consideraron dos puntuaciones adicionales: la suma de los ítems relacionados con el funcionamiento general (puntuación de Funcionamiento General), y la suma de los ítems relacionados con actividades específicas de la vida diaria (puntuación Vida Diaria) (Lozoya-Delgado et al., 2012).

Procedimiento

Los datos demográficos y clínicos de las participantes se obtuvieron durante la sesión de evaluación, después de que hubieran dado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. La información sobre la lateralidad y las quejas subjetivas se obtuvo antes de que las participantes realizaran las pruebas de WM con papel y lápiz y las tareas n-back computarizadas.

El orden de administración de las tareas se mantuvo para todas las participantes, siguiendo un protocolo estandarizado. Las sesiones de recogida de datos, de aproximadamente 50 minutos, tuvieron lugar en la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela.

Análisis estadístico

Se utilizaron medias y desviaciones típicas para describir las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y porcentajes para las medidas cualitativas. Se comprobó la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk.

Las diferencias entre los grupos de pacientes con FM y CS en variables clínicas y sociodemográficas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba Chi-cuadrado según el tipo de variable considerada. Para evaluar la WM de manera global, se comprobaron las diferencias entre los grupos en las puntuaciones de las tareas mediante MANOVA. A continuación, y para estudiar cada medida de manera independiente, se realizaron análisis univariantes.

El tamaño del efecto se midió mediante el coeficiente eta cuadrado (η^2), en el que los valores > 0.01 , > 0.06 y > 0.14 se definieron respectivamente como pequeño, mediano y grande. Se empleó el análisis de covarianza (ANCOVA) para controlar estadísticamente el efecto de la depresión, la fatiga y el dolor cuando las diferencias entre los grupos en las medidas de la WM fueron significativas. Se aplicó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Con el fin de examinar el rendimiento individual de las pacientes con FM en las tareas de WM que podrían enmascarse en los análisis de grupo, y para investigar más a fondo el contexto clínico de estas pacientes, también se analizó el rendimiento en base a las puntuaciones individuales. Las puntuaciones Z de las pacientes con fibromialgia se calcularon sobre la base de nuestros propios datos de control, y se determinó así el porcentaje de pacientes que obtuvieron resultados deficientes en cada prueba de WM (puntuaciones $Z \leq -1$).

En cuanto a las quejas cognitivas generales, en primer lugar, se analizaron las diferencias entre los grupos FM y CS mediante pruebas Chi-cuadrado, tanto para los porcentajes en las cuatro categorías de respuesta del ítem FSQI.2 y como para las 4 categorías definidas según la puntuación total del MFE-30. Por otra parte, se utilizaron pruebas t de Student para muestras independientes para analizar las diferencias entre los grupos en las puntuaciones relacionadas con quejas cognitivas más detalladas (puntuaciones en MFE-30 Total, Funcionamiento General y Vida Diaria). El tamaño del efecto se calculó mediante d de Cohen, para lo cual los valores de < 0.20 , < 0.50 y < 0.80 se consideraron pequeño, mediano y grande. Para controlar estadísticamente el efecto de la depresión, la fatiga y el dolor en las

diferencias de grupo significativas en las medidas de las quejas cognitivas subjetivas, se utilizó el análisis de covarianza (ANCOVA).

Para analizar la asociación entre el rendimiento de las pacientes con FM en las tareas de memoria de trabajo y sus quejas cognitivas se utilizaron correlaciones bivariadas de Spearman.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, 2011). Los datos perdidos se trataron con el procedimiento de imputación múltiple implementado en SPSS. Las diferencias en los resultados se consideraron estadísticamente significativas para $p < 0.05$.

4.3.RESULTADOS

Características de la muestra

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes con FM y CS en términos de edad, educación, estado menopáusico o lateralidad. Los resultados del MANOVA tampoco mostraron diferencias en las medidas de velocidad de procesamiento, evaluada con los tiempos de reacción de las tareas n-back y la subprueba de 5-Dígitos Lectura [Wilks' $\lambda = 0.910$ y $F(1, 59) = 1.887$, $p = .142$, $\eta^2 = 0.090$]. Sin embargo, como se esperaba, las pacientes con FM obtuvieron mayores puntuaciones ($p < .001$) en las medidas de depresión (BDI) y dolor y fatiga (evaluadas con EVAs). Los datos estadísticos detallados se muestran en la Tabla 6.

Caracterización cognitiva de la fibromialgia: funcionamiento en memoria de trabajo y quejas cognitivas

Tabla 6 Características de las pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS).

	FM N = 38	CS N = 33	t, χ^2 o U	p
Edad M (SD)	47.71 (9.63)	47 (9.01)	U = 609	.835
Educación (%)			$\chi^2 = 0.098$.952
Primaria	36.8	33.3		
Secundaria	36.8	39.4		
Estudios superiores	26.3	27.3		
Menopausia (%)	47.4	45.5	$\chi^2 = 0.026$.872
Lateralidad derecha (%)	97.4	97	$\chi^2 = 2.02$.364
BDI M (SD)	24.11 (13.46)	10.08 (5.54)	t = -5.56	< .001
EVA (cm)				
Fatiga M (SD)	7.70 (1.99)	3.22 (2.55)	t = -7.36	< .001
Dolor M (SD)	6.68 (1.71)	2.98 (3.25)	t = -6.048	< .001
5DT Lectura (s) M (SD)	22.65 (4.63)	20.79 (3.88)		
n-back RT (s)				
1-back M (SD)	0.60 (0.12)	0.55 (0.12)	F = 1.718	.195
2-back M (SD)	0.64 (0.12)	0.59 (0.13)	F = 1.619	.208
Medicación				
Analgésicos no opioides	23	2		
Anticonvulsivos	6	1		
Antidepresivos	19	3		
Opioides	11	0		
Ansiolíticos	15	5		

M (SD), media (desviación típica); BDI, Inventario de Depresión de Beck; EVA, Escala Visual Analógica; 5DT, Test de 5 Dígitos, RT, tiempo de reacción en segundos.

Rendimiento objetivo de la memoria de trabajo

El MANOVA general para las medidas de la WM no reveló diferencias significativas entre las pacientes con FM y el grupo CS [Wilks' $\lambda = 0.751$ and $F(1, 59) = 1.328$, $p = .234$, $\eta^2 = .249$]. Las pruebas univariantes mostraron que las pacientes con FM obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en el Subtest de Localización Espacial Inverso, con un efecto de tamaño medio [$F(1, 59) = 5.474$, $p = .023$, $\eta^2 = .085$] (Tabla 7). No obstante, esta diferencia

significativa desapareció cuando se incluyeron las puntuaciones del BDI [$F(1, 58) = 0, p = .986, \eta^2 = .0$], de la EVA fatiga [$F(1,58) = .387, p = .536, \eta^2 = .007$] o de la EVA dolor [$F(1. 66) = .242, p = .625, \eta^2 = .004$] como covariables.

Tabla 7 Rendimiento de pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS) en medidas de memoria de trabajo

	FM M (SD)	CS M (SD)	<i>p</i>	η^2
DOT	8.18 (6.55)	8.48 (8.14)	.765	.002
5DT Inhibición	17.93 (6.43)	17.58 (6.68)	.558	.006
5DT Flexibilidad	30.65 (10.36)	30.95 (9.04)	.690	.003
L&N	5.03 (0.85)	4.85 (1.17)	.897	.000
Corsi Directo	5.55 (1.15)	5.42 (1.2)	.702	.002
Corsi Inverso	4.76 (1.28)	5.39 (1.29)	.023*	.085
Dígitos Directos	5.47 (1.006)	5.64 (1.14)	.655	.003
Dígitos Inversos	4.58 (1.004)	4.42 (0.969)	.405	.012
Falsos Pos 1-back	1.78 (3.85)	0.82 (1.60)	.221	.025
Falsos Pos 2-back	6.53 (9.04)	7.79 (10.36)	.613	.004
% Correct 1-back	92.97 (8.65)	96.09 (4.30)	.084	.050
% Correct 2-back	75.52 (10.62)	77.01 (12.03)	.609	.004

M (SD), media (desviación típica); DOT, subtest de Ordenación de Dígitos; 5DT, test de 5 Dígitos, L&N, subtest de Letras y Números; Corsi, subtest de Localización Espacial; Falsos Pos, falsos positivos.

En lo que respecta al análisis del rendimiento individual de la WM en las pacientes con FM en relación con las controles sanas, la figura 9 muestra el porcentaje de pacientes con un rendimiento deficiente ($Z \leq -1$) para cada medida. El porcentaje más alto (47%) se observó ante la puntuación obtenida en el Subtest de Localización Espacial Inverso. Además, el 21% de las pacientes mostraron un rendimiento deficiente en el Subtest de Localización Espacial Directo, y en las respuestas correctas de la tarea de 1-back

Caracterización cognitiva de la fibromialgia: funcionamiento en memoria de trabajo y quejas cognitivas

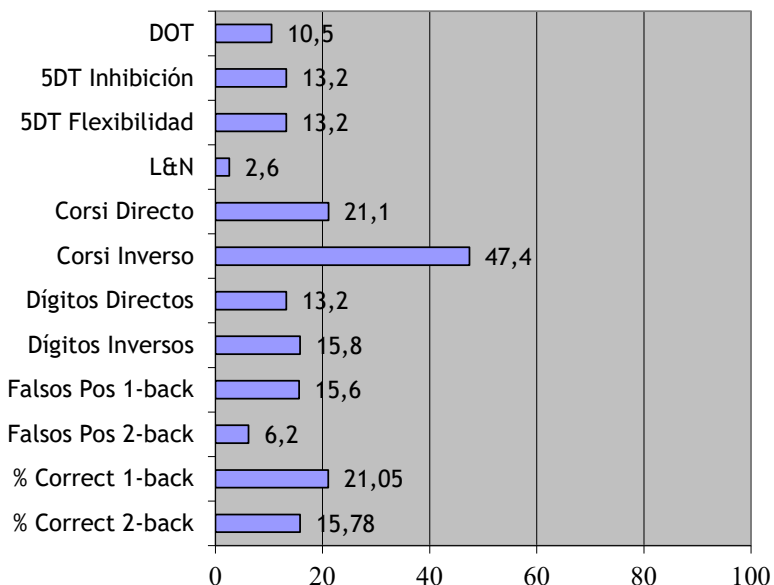


Figura 9 Porcentaje de pacientes con FM con rendimiento deficiente en las medidas de memoria de trabajo.

DOT, subtest de Ordenación de Dígitos; 5DT, test de 5 Dígitos, L&N, subtest de Letras y Números; Corsi, subtest de Localización Espacial; Falsos Pos, falsos positivos.

Quejas cognitivas subjetivas

En comparación con las controles sanas, las pacientes con FM mostraron un mayor porcentaje de quejas cognitivas medidas por el ítem FSQ I.2 ($p < .001$): el 78.9% de las pacientes, en comparación con el 12.5% de las CS, informaron de problemas cognitivos moderados o severos. Además, el análisis de la puntuación total del MFE-30 también reveló diferencias entre los grupos ($p < .001$), con un 71.1% de las pacientes informando de un deterioro leve o moderado en comparación con el 45.4% de las controles sanas. También se encontraron diferencias significativas entre los grupos para las quejas cognitivas en la puntuación total del MFE-30 ($p < .001$), y en las puntuaciones de Funcionamiento General ($p < .001$) y de la Vida Diaria ($p < .001$),

obteniendo las pacientes con FM puntuaciones más altas. Todos estos datos se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8 Quejas cognitivas subjetivas en pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS).

	FM N = 38	CS N = 33	<i>t</i> o χ^2	<i>d</i>	<i>p</i>
FSQ 1.2 (%) *			$\chi^2 = 33.01$.001
0: Sin problemas	2.6	34.4			
1: Problemas leves	18.4	53.1			
2: Problemas moderados	50	12.5			
3: Problemas severos	28.9	0			
MFE-30					
Total (%)			$\chi^2 = 22.66$.001
Rend. óptimo	2.6	3			
Rend. normal	26.3	51.5			
Deterioro leve	15.8	42.4			
Deterioro moderado	55.3	3			
Total M (SD)	53.091 (25.62)	30.285 (12.90)	<i>t</i> = -4.827	.124	.001
Func gral M (SD)	34.118 (19.40)	17.293 (9.28)	<i>t</i> = -4.755	.106	.001
Vida diaria M (SD)	18.973 (7.04)	12.992 (4.69)	<i>t</i> = -4.256	.999	.001

FSQ| 1.2, ítem del Cuestionario de la Encuesta de Fibromialgia “Dificultad para pensar o recordar”; MFE-30, Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Cotidiana; M, (SD), media (desviación típica).

*Una participante no completó el FSQ.

Los resultados de los ANCOVAs mostraron que las diferencias significativas entre los grupos en la puntuación total del MFE-30 desaparecía al incluir como covariables el BDI [$F(1,53) = 2,819$, $p = .099$] o las puntuaciones de la EVA de fatiga [$F(1,52)=1,931$, $p= .171$], pero no cuando se incluyó la puntuación de la EVA de dolor [$F(1,54) = 8,187$, $p = .006$]. Además, las puntuaciones adicionales del MFE-30, Función General y Vida Diaria, siguieron el mismo patrón, desapareciendo las diferencias significativas cuando el BDI [Función General $F(1,53) = 2.017$, $p = .161$; Vida Diaria $F(1,53) = 3.727$, $p = .059$] o las puntuaciones de fatiga [Función General $F(1,52) = 1.541$, $p = .220$; Vida Diaria $F(1,52) = 2.287$, $p= .137$] se añadieron como

Caracterización cognitiva de la fibromialgia: funcionamiento en memoria de trabajo y quejas cognitivas

covariables. Sin embargo, las diferencias significativas se mantuvieron cuando se incluyó la puntuación del dolor [Función General $F(1,54) = 8.701, p = .005$; Vida Diaria $F(1,54) = 4.567, p = .037$].

Relación entre rendimiento en tareas de memoria de trabajo y quejas cognitivas

Se calcularon las correlaciones entre las medidas de rendimiento en cada una de las tareas de WM y las quejas cognitivas subjetivas evaluadas por el cuestionario MFE-30 de las pacientes con FM (Tabla 9). Las únicas correlaciones significativas (negativas) se encontraron entre la puntuación span de Dígitos Directos y las puntuaciones de Funcionamiento General, Vida Diaria y Total del MFE-30.

Tabla 9 Correlaciones entre el desempeño en memoria de trabajo y las quejas cognitivas en las pacientes con fibromialgia.

	MFE-30 Total	MFE-30 Funcionamiento General	MFE-30 Vida Diaria
DOT	-.211	-.164	-.316
5DT Inhibición	.147	.161	.090
5DT Flexibilidad	.202	.230	.100
L&N	-.228	-.251	-.138
L Espacial	-.051	-.055	-.033
Directa			
L Espacial	-.094	-.150	0.72
Inversa			
Dígitos Directos	-.435**	-.445**	-.356*
Dígitos Inversos	.020	-.010	-.099
Falsos Pos 1-back	-.191	.181	-.188
Falsos Pos 2-back	.200	.191	.195
% Correct 1-back	-.097	-.122	-.019
% Correct 2-back	-.233	-.251	-.155

FSQ I.2, Cuestionario de Encuesta de Fibromialgia "Problemas para pensar o recordar"; MFE-30, Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Cotidiana; DOT, Tarea de Auto-Ordenación de Dígitos; 5DT, Prueba de 5 Dígitos; L&N, Subtest de Secuenciación de Letras y Números; L. Espacial, Subtest de Localización Espacial; False Pos, Falsos positivos.

* $p < .05$; ** $p < .01$

4.4.DISCUSIÓN

En este estudio se examinaron el rendimiento objetivo en tareas de memoria de trabajo y las quejas cognitivas subjetivas de un grupo de mujeres con FM. Las pacientes fueron comparadas en estas medidas con las obtenidas por un grupo de control de mujeres sanas, equiparado en edad, nivel educativo y lateralidad, así como en estado menopáusico y velocidad de procesamiento de la información. Para esta comparación se tuvieron en cuenta los posibles efectos del dolor, la depresión y la fatiga en las diferencias entre grupos.

Nuestros resultados indican que las pacientes con FM no difieren de las controles sanas en el funcionamiento global de la WM. En un análisis más detallado por dominios, sólo se encontró un rendimiento más pobre de las pacientes con FM en una tarea relacionada con la agenda visoespacial, aunque esta diferencia desapareció al controlar la presencia de síntomas depresivos, fatiga y dolor. El análisis del rendimiento individual de cada paciente reveló una ejecución deficiente de esta tarea visoespacial en casi la mitad de las pacientes con FM. En cuanto a las quejas cognitivas, las pacientes mostraron una mayor percepción de dificultades cognitivas que las controles sanas, incluso en las actividades de la vida diaria. Esta diferencia era independiente de los niveles percibidos de dolor, pero se explicaba por síntomas depresivos y fatiga. Además, las quejas cognitivas de las pacientes con FM se asociaron a una menor capacidad de la WM verbal.

Los resultados de nuestro estudio muestran que las pacientes con FM no tienen un peor desempeño en términos globales de memoria de trabajo que las controles sanas. Este hallazgo es consistente con los de estudios anteriores que emplearon tareas relacionadas con diferentes dominios de la WM, bien con el bucle fonológico (Landrø et al., 1997; Suhr, 2003; Luerding et al., 2008; Walteros et al., 2011; Kim et al., 2012; Cherry et al., 2014; Coppieters et al., 2015), la agenda visoespacial (Kim et al., 2012), las capacidades de monitorización y actualización de información (Suhr, 2003; Ceko et al., 2012; Tesio et al., 2015), la capacidad de manipular información verbal en línea (Landrø et al., 1997; Roldán-Tapia et al., 2007; Luerding et al., 2008;

Kim et al., 2012; Cherry et al., 2014), o las capacidades de inhibición y flexibilidad atencional (Suhr, 2003; Walteros et al., 2011; Glass et al., 2011; Mohs et al., 2012; Veldhuijzen, Sondaal & Oosterman, 2012; Martinsen et al., 2014; Schmidt-Wilcke et al., 2014; Cherry et al., 2014). Sin embargo, nuestros resultados contrastan con los de estudios anteriores que sí muestran un deterioro en el rendimiento de la WM en estas pacientes (Dick et al., 2002; Roldán-Tapia et al., 2007; Leavitt & Katz, 2008; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Luerding et al., 2008; Seo et al., 2012; Akdoğan et al., 2013; Martinsen et al., 2014; Coppieters et al., 2015; Di Tella et al., 2015).

Una posible explicación para esta discrepancia con resultados previos es que en algunos estudios se han venido interpretando como déficits de WM diferencias de grupo en puntuaciones de velocidad de procesamiento (Akdoğan et al., 2013; Cherry et al., 2014; Coppieters et al., 2015; Martinsen et al., 2014; Tesio et al., 2015; Veldhuijzen et al., 2012). Para este trabajo, hemos procurado considerar las puntuaciones de las tareas en términos de respuestas correctas, y hemos empleado los tiempos de velocidad de procesamiento como variable a controlar. En segundo lugar, en algunos estudios previos no se ha especificado qué dominios de la WM se estaban evaluando, en concreto cuando las tareas ofrecían diferentes puntuaciones (Suhr, 2003; Luerding et al., 2008; Walteros et al., 2011); y en ocasiones la evaluación de un único dominio se consideraba prueba del estado de la memoria de trabajo global. En vista de este hándicap de algunos estudios previos, hemos asociado la puntuación de cada tarea con un dominio de la WM, analizando todos ellos tanto en conjunto para el grupo de pacientes como de forma individual. Por último, en algunos estudios previos se comparó el rendimiento cognitivo de las pacientes con FM con datos normativos (Landrø et al., 1997; Luerding et al., 2008) y consideramos que los resultados ofrecen mayor validez ecológica si se comparan con un grupo control equiparado.

A pesar de este hallazgo a nivel global, las pacientes con FM obtuvieron una puntuación de span más baja que el grupo control en el subtest de Localización Espacial Cubos de Corsi Inverso (Wechsler, 1997), tarea relacionada con la capacidad de mantener y manipular información visoespacial. Aunque se ha prestado poca atención a este dominio

específico de la WM en investigaciones anteriores, Kim et al. (2012) obtuvieron resultados similares utilizando una versión computarizada de la tarea. Luerding et al. (2008) también informaron de resultados similares, aunque no especificaron si utilizaron la parte de la tarea directa o inversa, y además emplearon datos normativos para analizar el rendimiento.

Hemos encontrado que la diferencia significativa entre los grupos en la tarea de WM visoespacial puede explicarse por la intensidad de la fatiga, la depresión y el dolor que declaran las pacientes con FM, como se sugirió anteriormente (Kim et al., 2012). En cualquier caso, estos síntomas son criterios de diagnóstico para la FM, por lo que parecería que características intrínsecas de la enfermedad pueden mediar en este bajo rendimiento.

El análisis individual de las pacientes con FM mostró que casi la mitad manifestaron un rendimiento deficiente en el subtest de Localización Espacial Inverso; por lo tanto, en su capacidad para manipular la información visoespacial mientras está almacenada temporalmente. Estos resultados también señalaron que una quinta parte de las pacientes mostraron un rendimiento deficiente en la versión directa de la prueba, relacionada con la agenda visoespacial, y también en la puntuación de respuestas correctas de la tarea 1-back. En el caso de esta última, y dado que no se observó un peor rendimiento en la puntuación de falsos positivos en esta tarea, es posible que las capacidades de actualización, pero no de inhibición, estén afectadas en las pacientes con FM. Sin embargo, el carácter exploratorio de este análisis, la ausencia de dicha deficiencia en la tarea 2-back, más exigente (tal vez debido a los efectos de la práctica causados por el orden de administración de la tarea, de forma que administración previa de la tarea 1-back sirviese como entrenamiento ante la administración de la tarea 2-back), y la escasez de datos anteriores, dificultan la interpretación de los hallazgos. Solo dos estudios previos sobre el funcionamiento cognitivo en FM han obtenido datos a partir del análisis del rendimiento individual de las pacientes (Tesio et al., 2015; Di Tella et al., 2015) y los datos no son comparables a los presentes, pues no incluyeron medidas de memoria de trabajo visoespacial y utilizaron datos normativos para determinar el rendimiento.

En cuanto a las quejas cognitivas subjetivas, los resultados revelan una presencia generalizada en las pacientes con FM. Con relación a los controles, observamos diferencias en la percepción de su estado general de memoria medido por el FSQ I.2 y, desde una perspectiva más detallada, en el MFE-30, tanto en la puntuación total como en las puntuaciones específicas relacionadas con el funcionamiento general y la vida diaria. Estos hallazgos constatan la ubicuidad de la preocupación por el funcionamiento cognitivo expresada por las pacientes con FM, como se refleja en estudios anteriores (Arnold et al., 2008; Castel et al., 2008; Gelonch et al., 2017; Glass et al., 2005; Glass & Park, 2001; Grace et al., 1999; Kravitz & Katz, 2015; Park et al., 2001; Schmalting & Betterton, 2016; Tesio et al., 2015; Walitt et al., 2016; Williams et al., 2011). Nuestros resultados también mostraron que las diferencias en las quejas cognitivas entre las pacientes con FM y los controles podrían explicarse por la fatiga y los síntomas depresivos, pero no por el dolor. La influencia de los síntomas del estado de ánimo y la fatiga en la percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo también se ha informado en otros estudios con pacientes con FM y otras poblaciones clínicas (Balash et al., 2013; Castel et al., 2008; Chin et al., 2014; Gelonch et al., 2016, 2017; Svendsen et al., 2012; Walitt et al., 2016; Williams et al., 2011), sugiriendo que las quejas de memoria en pacientes con dolor crónico podrían no estar relacionadas con la intensidad del dolor, sino con conflictos del estado de ánimo, y especialmente con la depresión (Jamison et al., 1989; McCracken & Iverson, 2001). Por tanto, nuestros resultados parecen coincidir en que el deterioro cognitivo percibido no parece ser una consecuencia del dolor, sino que forma parte de un conjunto de síntomas relacionados con la fatiga y los trastornos del estado de ánimo presentes en muchas enfermedades crónicas, incluida la fibromialgia. Esta sintomatología puede exacerbar la sensación en estas pacientes de que no son capaces, o de que requieren un mayor esfuerzo a corto plazo para realizar una determinada tarea cognitiva (Bar-On Kalfon et al., 2016). Esto debe tenerse en cuenta a la hora de desarrollar estrategias de intervención en pacientes con FM, ya que los tratamientos orientados a reducir la fatiga o síntomas depresivos podrían también conducir a mejoras en su percepción cognitiva subjetiva.

De acuerdo con datos de estudios anteriores (Walitt et al., 2016; Gelonch et al., 2016), nuestros resultados muestran una discrepancia entre los leves déficits objetivos de la WM y la amplia presencia de deterioro cognitivo subjetivo en las pacientes con FM. Esta discrepancia es consistente con la idea de que las medidas subjetivas y objetivas pueden implicar diferentes procesos neuronales (Gelonch et al., 2017), tal y como sugieren los estudios que muestran una actividad cerebral alterada en las pacientes con FM al realizar tareas de WM, incluso en ausencia de alteraciones en el desempeño conductual (Ceko et al., 2012; Glass et al., 2011; González-Villar et al., 2017; Luerding et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2014; Seo et al., 2012; Walitt et al., 2016). En definitiva, es posible que estas pacientes experimenten dificultades, aunque esto no se traduzca en un peor rendimiento.

Los resultados de los análisis correlacionales entre las medidas de rendimiento en WM y las quejas cognitivas también apoyan la discrepancia entre los resultados objetivos y subjetivos en las pacientes con FM. Solo mostraron relaciones negativas entre la amplitud del subtest de Dígitos Directos y las puntuaciones del MFE-30. Por lo tanto, una menor capacidad de WM verbal podría estar relacionada con más quejas cognitivas en las pacientes con FM, como también se observó en un estudio anterior (Park et al., 2001).

Una posible explicación de las marcadas diferencias entre los resultados objetivos y subjetivos en las pacientes con FM es que las pacientes pueden desarrollar estrategias compensatorias (Jessen et al., 2014) y sortear así el deterioro cognitivo durante una única sesión de evaluación, como un esfuerzo puntual. Sin embargo, podrían no ser capaces de mantener este nivel de esfuerzo en su vida diaria, y por lo tanto informan de dificultades cotidianas (Williams et al., 2011). El sobreesfuerzo que esto supone también podría explicar otros síntomas característicos de la enfermedad, como los altos niveles de fatiga y depresión que, como encontramos, podrían mediar la percepción de incapacidad cognitiva en estas pacientes.

Una limitación a tener en cuenta en la interpretación de nuestros resultados es que, como en muchos estudios de pacientes con dolor crónico, nos enfrentamos al difícil reto de controlar la ingesta de

medicamentos. Aunque esta falta de control puede tener efectos positivos o negativos en el funcionamiento cognitivo, la interrupción temporal de la medicación también puede inducir efectos negativos en la función cognitiva o alteraciones en la actividad cerebral. Otra limitación de este estudio es que contamos con una muestra de tamaño modesto, aunque los grupos estaban bien equiparados. Esta limitación está presente en gran parte de la literatura relativa a la disfunción cognitiva en la fibromialgia y subraya la necesidad de realizar estudios con muestras más grandes en el futuro.

Por último, desde una perspectiva clínica, los resultados de este trabajo contribuyen a evidenciar el interés por la discognición en la FM. Los enfoques de investigación futuros deberían considerar la importancia de las quejas cognitivas y del deterioro cognitivo en las pacientes con FM, aunque este sea puntual. Valdría la pena caracterizar a estas pacientes a través de estudios con muestras más amplias, incluyendo una evaluación neuropsicológica completa y una evaluación del impacto funcional tanto de su estado cognitivo objetivo como subjetivo. Con este enfoque, la investigación podría estudiar en última instancia la presencia de Trastorno Neurocognitivo Menor (American Psychiatric Association, 2013) en pacientes con FM.

5. QUEJAS COGNITIVAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: PREVALENCIA Y SEVERIDAD, VARIABLES ASOCIADAS E IMPACTO FUNCIONAL

5.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado, la disfunción cognitiva en la FM, también denominada discognición, engloba el conjunto de dificultades cognitivas objetivas de las pacientes, observadas en las pruebas neuropsicológicas, así como las quejas cognitivas autoinformadas (Glass, 2009). En consonancia con lo encontrado en el segundo estudio de esta tesis doctoral, otras investigaciones previas han observado una discrepancia entre el rendimiento cognitivo objetivo y las quejas cognitivas subjetivas en pacientes con FM (Geloch et al., 2016; Walitt et al., 2016), siendo el aspecto subjetivo mucho más amplio. En este sentido, se ha observado que las quejas podrían ser 2,5 veces más frecuentes en pacientes con FM que en cualquier otra condición reumatológica (Katz et al., 2004). Aunque se contempla que la disfunción cognitiva subjetiva puede ser intrínseca a la FM, son pocos los estudios que han intentado cuantificar su presencia y severidad, y esta cuestión no se ha abordado en una muestra amplia de pacientes

(Ambrose et al., 2012; Arnold et al., 2008; Castel et al., 2008, 2021; Gelonch et al., 2013, 2017; Glass et al., 2005; Kravitz & Katz, 2015; Leavitt & Katz, 2014; Park et al., 2001; Pidal-Miranda et al., 2018; Schmaling & Betterton, 2016; Suhr, 2003; Tesio et al., 2015; Walitt et al., 2016; Williams et al., 2011).

Teniendo en cuenta las discrepancias entre la percepción de disfunción cognitiva y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con FM, sería interesante estudiar qué otras variables podrían estar implicadas en el aspecto subjetivo. Se ha sugerido que algunos síntomas que suelen acompañar a las condiciones de dolor crónico tienen el potencial de causar o exacerbar las quejas cognitivas. En particular, se ha encontrado que los síntomas centrales de la FM, como el dolor (Castel et al., 2021; Park et al., 2001; Suhr, 2003; Williams et al., 2011), la depresión (Castel et al., 2008, 2021; Feliu-Soler et al., 2018; Gelonch et al., 2016, 2017; Park et al., 2001; Suhr, 2003), o la fatiga (Park et al., 2001; Suhr, 2003), pueden estar asociados a su presencia. Sin embargo, se desconoce el efecto conjunto que estos factores podrían tener en la aparición de quejas cognitivas en las pacientes con FM, y cuál es su implicación en la severidad de las mismas.

Las quejas cognitivas subjetivas y la angustia relacionada tienen un impacto funcional significativo en la vida de quienes las experimentan, tanto en la población general como en poblaciones clínicas (Baune & Malhi, 2015; Depp et al., 2012). En particular, las investigaciones han evidenciado que las pacientes con FM experimentan una disminución sustancial de su calidad de vida y de su actividad funcional (Bar-On Kalfon et al., 2016; Bolwijn et al., 1996; Leavitt et al., 2002; Reisine et al., 2004), siendo la pérdida percibida de claridad mental, atención y memoria tan incapacitante como el propio dolor (Bertolucci & Oliveira, 2013; Cherry et al., 2009; Glass, 2006; Katz et al., 2004). Sin embargo, no se ha encontrado ninguna investigación sobre en qué medida las quejas cognitivas subjetivas están relacionadas con el deterioro de la funcionalidad de estas pacientes.

En vista de las lagunas mencionadas anteriormente, y dada su potencial relevancia funcional y clínica, es necesario seguir investigando la

percepción de discognición en las pacientes con FM. Nuestros objetivos son 1) determinar la prevalencia y la gravedad de las quejas cognitivas en una amplia muestra de pacientes con FM, 2) identificar las variables sociodemográficas y clínicas asociadas con la presencia y la gravedad de estas quejas, y 3) evaluar la asociación del impacto funcional de la FM con la presencia y la gravedad de la discognición subjetiva.

5.2.MATERIAL Y MÉTODO

Participantes

Como parte de un proyecto de investigación más amplio sobre biomarcadores de la FM, se reclutó una muestra amplia de 447 adultos (434 mujeres y 13 hombres), que cumplieran los criterios del American College of Rheumatology para la FM (ACR, 2010) en diferentes centros médicos y asociaciones de pacientes con FM de Galicia. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio, aprobado por el Comité Autonomático de Ética de la Investigación de Galicia (código 2013/582), y realizado según la Declaración de Helsinki.

Medidas

Los datos sociodemográficos y clínicos de los participantes se recogieron mediante una entrevista semiestructurada. También se incluyeron preguntas sobre la historia de abuso sexual o emocional y otros factores traumáticos a lo largo de la vida, para registrar posibles acontecimientos vitales estresantes (AVE).

La información sobre la presencia y severidad de las quejas cognitivas se obtuvo a partir del ítem I.2 de la versión española del Cuestionario de Encuesta de Fibromialgia (*Fibromyalgia Survey Questionnaire*, FSQ; Carrillo-de-la-Peña et al., 2015; Wolfe et al., 2011), en el que se preguntaba a los participantes sobre la presencia de “problemas para

pensar o recordar”. Las respuestas se codificaron como 0 (no presente), 1 (problemas leves), 2 (problemas moderados) y 3 (problemas graves).

La intensidad de la fatiga, el dolor, la rigidez matutina, el dolor de cabeza y el estado de salud experimentados en la semana anterior a la evaluación se midieron en escalas analógicas visuales (EVA) de 0 a 10.

La calidad del sueño se evaluó mediante el cuestionario del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, adaptado a la población española (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI; Buysse et al., 1989; Jiménez-Genchi et al., 2008). Las puntuaciones tienen un rango de 0 a 21, y las puntuaciones más altas se asociaron a una peor calidad del sueño. Una puntuación de 5 fue el punto de corte, que separa a los sujetos que tienen una buena de una mala calidad de sueño.

Los síntomas depresivos se evaluaron mediante la versión española del Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI; Beck et al., 1996; Sanz et al., 2003). Las puntuaciones oscilan entre 0 y 63 puntos. Cuanto más alta es la puntuación, mayor es la gravedad de los síntomas depresivos. Se establecieron cuatro grupos según la puntuación total: 0-13, depresión mínima; 14-19, depresión leve; 20-28, depresión moderada; y 29-63, depresión grave.

Por último, se recogió información sobre el impacto funcional de la FM mediante la administración del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia adaptado a la población española (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*, FIQ; Burckhardt et al., 1991; Redondo, 2003). Se consideró la puntuación total del FIQ como medida del impacto funcional global. El rango oscila entre 0 y 100: las puntuaciones de 0 a 39 representan un impacto leve, de 39 a 59 un impacto moderado y de 59 a 100 un impacto severo. Además, las puntuaciones en determinados ítems (1, 2, 3 y 4) también se consideraron índices de funcionalidad específicos. Se refieren, respectivamente, a 1) funcionamiento físico (la capacidad de realizar tareas de la vida diaria que implican a los músculos grandes); 2) sentirse bien (número de días en que se sintieron bien); 3) absentismo laboral (número de días en que no pudieron ir a trabajar); y 4) dificultad para trabajar (número de días en que tuvieron dificultad para realizar un trabajo debido a su enfermedad). Las

puntuaciones oscilan en un rango de 0 a 10, correspondiéndose la puntuación más alta a un mayor impacto funcional de la FM.

Procedimiento

Los datos se recogieron según un protocolo estandarizado. Las sesiones de recogida de datos se realizaron en diferentes centros de salud de la comunidad gallega. La información clínica y sociodemográfica se obtuvo durante la sesión de evaluación individual después de que los participantes hubieran dado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Análisis estadístico

Se utilizaron medias y desviaciones típicas para describir las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las medidas cualitativas.

Se utilizaron pruebas Chi-cuadrado o análisis de la varianza (ANOVA) para comparar diferencias entre los grupos de pacientes establecidos en función de sus quejas cognitivas (puntuación del FSQ I.2), en las variables clínicas y sociodemográficas. Se aplicó el método de corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Se realizaron diferentes pruebas de correlación paramétricas y no paramétricas -Pearson, Taub y Spearman- para identificar las asociaciones entre las quejas cognitivas y las variables clínicas y sociodemográficas.

Se aplicó un algoritmo de regresión por pasos para estudiar qué variables clínicas y sociodemográficas predecían las quejas cognitivas, partiendo de un conjunto de posibles variables explicativas de los análisis anteriores. Las iteraciones fueron refinando el modelo hasta determinar el conjunto de variables que mejor explicaban la presencia de quejas cognitivas.

Por último, para determinar si las quejas cognitivas subjetivas (puntuación del FSQ I.2) podrían ser una variable explicativa de diferentes índices de impacto funcional en las pacientes con FM, se

realizaron análisis de regresión para las puntuaciones del FIQ de funcionamiento físico, FIQ de sentirse bien, FIQ de absentismo laboral, FIQ de dificultad para trabajar y FIQ total. Los coeficientes de regresión (β estandarizados) se presentan para indicar la fuerza de la asociación para cada variable y R^2 para describir la cantidad de varianza explicada por el modelo.

Se consideraron los diagnósticos de colinealidad para cada modelo de regresión. Los valores de tolerancia superiores a 0,1 y el factor de inflación de la varianza (VIF) inferior a 10 se consideraron adecuados (Hair, 2014).

Los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SPSS y Python, y el umbral de significación se fijó en el 5% ($\alpha = 0.05$).

5.3. RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

La gran mayoría de las pacientes eran mujeres, sólo un 2.9 % de los participantes eran hombres. La edad oscilaba entre los 18 y los 81 años, con una media de 50.69 ($SD = 11.17$). El 95.2% de las pacientes tenía al menos estudios primarios, y cerca del 40 % estaba empleado. Más de la mitad estaban casadas, mientras que el 28.4 % eran solteras o divorciadas. Alrededor de un tercio de las pacientes declaró haber sufrido un acontecimiento vital estresante importante. Más de la mitad de la muestra tenía sobrepeso ($IMC > 25$), y el 22% presentaba algún grado de obesidad.

En cuanto a los síntomas clínicos, el 53.5 % de las pacientes presentaba puntuaciones de depresión moderada o severa ($BDI > 20$), con una puntuación media de 22.18 ($SD = 10.53$). El 93.3% indicaron una mala calidad del sueño ($PSQI > 5$), con una puntuación media de 14.10 ($SD = 4.31$). En cuanto a las EVA, las puntuaciones medias superan los 5/10 en todas las escalas, con puntuaciones especialmente altas en la EVA fatiga.

Tabla 10 Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con FM

	M (SD)	Frec (%)		M (SD)	Frec (%)
Mujeres		434 (97.1)	BDI	22.18 (10.53)	
Edad	50.69 (11.17)		Depresión mínima		106 (23.7)
Estudios			Depresión leve		94 (21.0)
Ninguno		10 (2.2)	Depresión moderada		114 (25.5)
Primaria		205 (45.9)	Depresión severa		125 (28.0)
Secundaria		83 (18.6)	PSQI	14.10 (4.31)	
Superiores		137 (30.7)	Pobre calidad		417 (93.3)
Ocupación			EVA fatiga	7.94 (2.21)	
Estudiante		7 (1.6)	EVA dolor	7.39 (1.99)	
Trabajo en hogar		92 (20.6)	EVA rigidez	7.61 (2.77)	
Desempleada		(17.2)	EVA dolor cabeza	5.63 (3.20)	
Empleada		184 (41.1)	EVA estado salud	7.40 (2.13)	
Jubilada		47 (10.7)	FIQ función física	4.30 (2.52)	
Baja médica		28 (6.3)	FIQ sentirse bien	8.33 (2.39)	
Estado marital			FIQ absentismo	7.16 (2.34)	
Soltera		50 (11.2)	FIQ total	70.23 (16.20)	
Casada		311 (69.6)	Impacto leve		22 (4.9)
Divorciada		76 (17.0)	Impacto moderado		33 (7.4)
Viuda		1 (0.2)	Impacto severo		392 (87.7)
AVE		129 (28.9)			
IMC	26.95 (4.95)				
Bajo peso		4 (0.9)			
Normopeso		157 (35.01)			
Sobrepeso		151 (33.8)			
Obesidad		100 (22.4)			

M (SD), media (desviación típica); Frec (%), frecuencia (porcentaje); AVE, acontecimiento vital estresante; IMC, índice de masa corporal; BDI, Inventario de Depresión de Beck; PSQI, Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; EVA, Escala Visual Analógica; FIQ, versión española del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia

Quejas cognitivas en pacientes con fibromialgia: prevalencia y severidad, variables asociadas e impacto funcional

En referencia al impacto funcional de los síntomas de la fibromialgia, la puntuación media total del FIQ fue de 70.23 ($SD = 16.20$), y el 95.1% de las pacientes presentaron un impacto moderado o severo (Tabla 10).

En lo referente al tratamiento farmacológico, el 89.4% de las participantes estaba consumiendo fármacos en el momento de la prueba, principalmente antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina u otros) un 52.1% de las pacientes; ansiolíticos (benzodiazepinas) 50.8%; antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos no opioides 56.6%; analgésicos opioides como el tramadol 27%; y/o gabapentinoides 19.1% (Tabla 11).

Tabla 11 Medicación farmacológica de las pacientes con FM.

	Frecuencia	Porcentaje
Antidepresivos	233	52.1
Opioides	121	27.2
Analgésicos	253	56.6
Benzodiazepinas	226	50.8
Gabapentinoides	85	19.1

Prevalencia y severidad de las quejas cognitivas

De acuerdo con su respuesta al ítem FSQ I.2, sólo el 4.7% ($n = 21$) de la muestra informó no presentar ningún problema para pensar o recordar, mientras que el 95.3% manifestó haber experimentado tales dificultades. En cuanto a su gravedad, el 10.1% ($n = 45$) de las pacientes con FM manifestaron quejas cognitivas subjetivas leves, el 45% ($n = 201$) moderadas y el 40.3% ($n = 180$) severas (Figura 10).

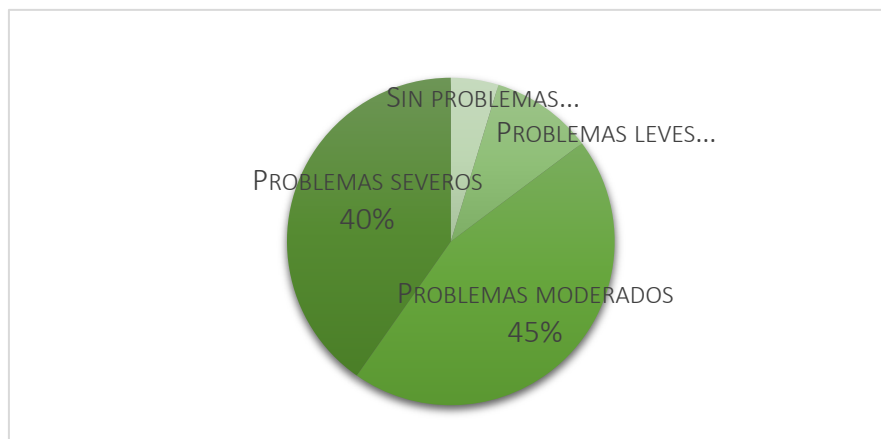


Figura 10 Prevalencia de quejas cognitivas subjetivas entre las pacientes con fibromialgia según su severidad

Variables asociadas a las quejas cognitivas según su severidad

Para describir el cuadro sociodemográfico y clínico, comparamos los cuatro grupos de pacientes, establecidos en función de su respuesta al FSQ I.2 (Tabla 12). Los grupos estaban equiparados en edad, educación, ocupación, estado civil y antecedentes de un evento vital estresante. Los resultados mostraron diferencias entre los grupos en cuanto a la depresión medida por el BDI [$F(3, 435) = 22.762, p < 0.001$]: las pacientes con quejas cognitivas severas mostraron puntuaciones más altas en el BDI que los otros grupos; y las pacientes con quejas moderadas mostraron puntuaciones más altas que los que no tenían quejas o éstas eran leves.

También se encontraron diferencias entre los grupos en la calidad del sueño medida por el PSQI [$F(3,438) = 7.756 p < 0.001$]: las pacientes con quejas graves tenían una peor calidad del sueño que los grupos sin quejas o con quejas leves.

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en todas las medidas de las EVA. Las pacientes con quejas cognitivas severas informaron de peores niveles de fatiga, dolor y estado de salud que los

Quejas cognitivas en pacientes con fibromialgia: prevalencia y severidad, variables asociadas e impacto funcional

demás grupos; y de mayor tiempo de rigidez matutina y más dolores de cabeza que los que no presentaban quejas o éstas eran leves. Asimismo, las pacientes con quejas moderadas sufrían más fatiga que los que no tenían quejas o eran leves; y más dolor, peor estado de salud y tiempos de rigidez matutina más largos que los que presentaban quejas leves.

Tabla 12 Diferencias en características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con FM según la presencia y severidad de quejas cognitivas

	Quejas cognitivas				F, χ^2	p
	Ausentes (n = 21)	Leves (n = 45)	Moderadas (n = 201)	Severas (n = 180)		
Edad M (SD)	49.51 (15.44)	49.2 (11.33)	50.76 (10.85)	51.12 (10.95)	F = 0.433	.729
Educación N (%)					$\chi^2 = 8.293$.504
Ninguna	0 (0)	1 (2.2)	3 (1.5)	6 (3.5)		
Primaria	10 (50.0)	16 (35.6)	98 (49.5)	81 (47.1)		
Secundaria	(10.0)	12 (26.7)	41 (20.7)	28 (16.3)		
Estudios superiores	8 (40)	16 (35.6)	56 (28.3)	57 (33.1)		
Ocupación N (%)					$\chi^2 = 23.958$.156
Estudiante	1 (5)	0 (0)	4 (2)	2 (1.2)		
Trabajo en hogar	3 (15)	11 (24.4)	38 (19.2)	40 (23.3)		
Desempleada	8 (40.4)	3 (6.7)	39 (19.7)	27 (15.7)		
Empleada media	0 (0.0)	5(11.1)	22 11.1)	21 (12.2)		
Empleada completa	4 (20)	21 (46.7)	62 (31.3)	49(28.5)		
Jubilada	3 (15)	4 (8.9)	22 (11.1)	18 (10.5)		
Baja médica	1 (5.0)	1 (2.2)	11 (5.6)	15 (8.7)		
Estado civil N (%)					$\chi^2 = 5.764$.927
Soltera	3 (15.0)	2 (4.5)	25 (12.6)	20 (11.4)		
Casada	13 (65.0)	35 (79.5)	142 (71.7)	121 (68.8)		
Divorciada	3 (15.0)	5 (11.4)	20 (10.1)	23 (13.1)		
Viuda	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)		
AVE N (%)	16 (76.2)	34 (75.6)	139 (69.5)	127 (70.9)	$\chi^2 = .947$.814
IMC M (SD)	25.77 (4.46)	25.85 (4.23)	26.55 (4.65)	27.86 (5.41)	F = 3.367	.0019*
BDI M (SD)	13.24 (7.09)	16.33 (8.19)	20.78 (9.60)	26.31 (10.7)	F = 22.76	.000*
PSQI M (SD)	11.65 (4.20)	12.24 (4.24)	13.95 (4.40)	15.01 (3.99)	F = 7,756	.000*
EVA fatiga	6.51 (3.30)	6.38 (2.61)	7.88 (1.99)	8.57 (1.9)	F = 16.889	.000*
EVA dolor	6.76 (1.95)	6.34 (1.79)	7.21 (1.94)	7.94 (1.95)	F = 10.635	.000*
EVA rigidez	6.32 (3.05)	5.92 (2.88)	7.65 (2.65)	8.14 (2.65)	F = 9.785	.000*
EVA cabeza	4.00 (3.45)	4.32 (3.01)	5.59 (3.13)	6.19 (3.16)	F = 6.265	.000*
EVA salud	6.85 (3.05)	5.93 (2.88)	7.25 (2.02)	8.05 (1.94)	F = 17.382	.000*

M (SD), media (desviación típica); AVE, acontecimiento vital estresante; IMC, índice de masa corporal; BDI, Inventario de Depresión de Beck; PSQI, Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; EVA, Escala Visual Analógica; FIQ, versión española del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia.

* = $p < .05$.

Para confirmar la relación entre las variables sociodemográficas y clínicas relevantes ($p < .05$ en los análisis ANOVA/Chi-cuadrado) y las quejas cognitivas (puntuación FSQ I.2), realizamos pruebas de correlación paramétricas y no paramétricas -Pearson, Taub y Spearman-. Todas las variables consideradas mostraron una correlación positiva y, aunque baja, significativa con la presencia y la severidad de las quejas cognitivas: índice de masa corporal IMC ($r = .146$, $p < 0.05$); depresión BDI ($r = .365$, $p < 0.001$); problemas de sueño PSQI ($r = .227$, $p < 0.001$); así como las EVA para fatiga ($r = .307$, $p < 0.001$); dolor ($r = .242$, $p < 0.001$), rigidez matinal ($r = .227$, $p < 0.001$), dolor de cabeza ($r = .197$, $p < 0.001$) y estado de salud ($r = .283$, $p < 0.001$).

A continuación se aplicó un algoritmo de regresión por pasos para dilucidar qué variables podrían explicar la presencia y la gravedad de las quejas cognitivas. Comenzamos con el conjunto de posibles variables explicativas que mostraban una correlación significativa con la variable dependiente. Se añadieron y eliminaron del modelo a medida que mostraban significación después de cada iteración. El modelo final mostró que el 18% ($R^2 = 0,180$) de los cambios en las quejas cognitivas subjetivas podrían ser explicados por la combinación de síntomas de depresión, fatiga e índice de masa corporal elevado. La depresión entró en el modelo en primer lugar [$\beta = 0.29$, $\Delta R^2 = .131$, $F \text{ change } (1, 445) = 67.814$, $p < 0.001$], seguida respectivamente por la fatiga [$\beta = 0.198$, $\Delta R^2 = .176$, $F \text{ change } (1, 444) = 20.572$, $p < 0.001$] y el índice de masa corporal [$\beta = 0,97$, $\Delta R^2 = .188$ $F \text{ cambio } (1, 443) = 5.015$, $p < 0.05$]. El estadístico de Durbin-Watson (2,02) mostró un valor cercano a 2, lo que indica que se puede suponer la independencia de los residuos (véase Tabla 13).

Quejas cognitivas en pacientes con fibromialgia: prevalencia y severidad, variables asociadas e impacto funcional

Tabla 13 Modelo de los predictores de las quejas cognitivas subjetivas en pacientes con FM.

	B	Standard error	β	t	p	R	R ²	R ² ajustado	Error estimación	Durbin-Watson
Constante	.694	.226		.074	.002					
BDI	.022	.004	.29	.350	0	.424	.18	.174	.732	2.020
EVA fatiga	.072	.017	.198	.319	0					
IMC	.016	0.007	.97	.239	.026					

BDI, Inventario de Depresión de Beck; EVA, Escala Visual Analógica; IMC, índice de masa corporal.

Impacto funcional y quejas cognitivas subjetivas

Para dilucidar el impacto funcional de la FM en las pacientes según la presencia y la gravedad de las quejas cognitivas, primero comparamos las diferentes medidas de impacto funcional del FIQ entre los grupos de pacientes en función de su respuesta al FSQ I.2.

Las pruebas ANOVA mostraron diferencias entre los grupos en todas las medidas del FIQ consideradas. Los análisis post hoc mostraron que las pacientes con quejas cognitivas severas mostraban un peor funcionamiento físico y más dificultades laborales que los otros grupos; y un mayor impacto global, peor bienestar y más absentismo laboral que los que no tenían quejas o tenían quejas leves. Además, las pacientes con quejas moderadas mostraron peor funcionamiento físico, bienestar y más absentismo que las pacientes con quejas leves y mayor impacto global y más dificultad laboral que los que no tenían quejas o eran leves. Los datos estadísticos detallados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14 Medidas de funcionalidad en pacientes con FM según la presencia y severidad de las quejas cognitivas

FIQ	Quejas cognitivas M (SD)				F	p
	Ausentes (n = 21)	Leves (n = 45)	Moderadas (n = 201)	Severas (n = 180)		
Función física	2.89 (2.47)	2.90 (2.43)	4.22 (2.43)	4.91 (2.45)	F = 10.956	.000*
Sentirse bien	7.15 (3.11)	7.18 (3.16)	8.31 (2.36)	8.78 (1.91)	F = 7.458	.000*
Absentismo	2.38 (2.84)	2.26 (2.98)	3.94 (3.29)	4.74 (3.64)	F = 8.135	.000*
Trabajar	5.38 (2.67)	5.98 (2.24)	7.07 (2.16)	7.76 (2.30)	F = 12.685	.000*
Total	55.14 (17.6)	55.94 (17.32)	69.47 (15.06)	76.17 (13.34)	F = 30.984	.000*

M (SD), media (desviación típica); FSQ I.2, ítem "Dificultad para pensar o recordar" del Cuestionario de Fibromialgia; SFIQ, versión española del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia. * = $p < .05$.

Para establecer la asociación entre las diferentes medidas de impacto funcional y la presencia y severidad de las quejas cognitivas, se realizaron correlaciones entre las medidas del FIQ y la puntuación del FSQ I.2. Todas las correlaciones fueron positivas y significativas. Hubo una correlación muy débil entre el funcionamiento físico ($r = 0.225$, $p < 0.001$), la sensación de bienestar ($r = 0.213$, $p < 0.001$), el absentismo laboral ($r = 0.223$, $p < 0.001$) y la dificultad para realizar el trabajo ($r = 0.282$, $p < 0.001$) con la puntuación del FSQ I.2; y una correlación débil entre la puntuación total del FIQ ($r = 0.403$, $p < 0.001$) y la puntuación del FSQ I.2.

Para determinar la influencia predictiva de las quejas cognitivas en diferentes aspectos del impacto funcional de la FM, se realizaron regresiones con la puntuación del FSQ I.2 usando las medidas del FIQ como variables dependientes. Los resultados muestran que todas las medidas de impacto funcional están influenciadas por las quejas cognitivas, aunque con diferentes cargas.

La puntuación total del FIQ es la más influenciada por las quejas cognitivas [$\beta = .402$, $D R^2 = .160$, F cambio (1, 445) = 85.777, $p < 0.001$]. A continuación, el número de días que las pacientes tuvieron dificultades para realizar su trabajo sería el más predicho por la presencia y la gravedad de las quejas [$\beta = .279$, $D R^2 = .076$, F cambio (1, 445) = 37.691, $p < 0.001$], seguido de los ítems funcionamiento

físico [$\beta = .254$, D R2 = .063, F cambio (1, 445) = 30.819, $p < 0.001$], absentismo laboral [$\beta = .221$, D R2 = .047, F cambio (1, 445) = 22.785, $p < 0.001$] y sentirse bien [$\beta = .209$, D R2 = .042, F cambio (1, 445) = 20.416, $p < 0.001$]. La Tabla 15 muestra los estadísticos detallados de los modelos de regresión.

Tabla 15 Análisis de regresión para las puntuaciones del FIQ y las quejas cognitivas subjetivas (FSQ I.2) de las pacientes con FM

FIQ	R	R2	R2 corregida	Error de estimación	Durbin-Watson
Función física	254	065	.063	.780	2.032
Sentirse bien	209	044	.042	.789	2.113
Absentismo	221	049	.047	.787	2.111
Trabajar	279	078	.076	.775	2.081
Total	402	162	.160	.739	2.063

5.4.DISCUSIÓN

Este estudio tiene como objetivo principal determinar la prevalencia y la gravedad de las quejas cognitivas en una amplia muestra de pacientes con fibromialgia, e identificar si pueden predecirse mediante variables sociodemográficas y clínicas. Además, pretende dilucidar el peso que tienen sobre el impacto funcional de la enfermedad en estas pacientes.

Debido a su ubicuidad, las quejas cognitivas subjetivas han ido ganando peso y entidad propia como característica diagnóstica de la FM, lo que se refleja en su inclusión como síntoma en los criterios diagnósticos de la ACR para la FM (2011). Nuestros resultados mostraron que el 95% de las pacientes con FM reportan sufrir problemas cognitivos, de los cuales el 40% eran severos, el 45% moderados y el 10% leves. Apenas el 5% de estas pacientes informaron no experimentar problemas cognitivos en absoluto.

Con la muestra más amplia empleada hasta la fecha, nuestros resultados respaldan lo publicado en la literatura. Leavitt y colaboradores (2002) informaron de que, en una muestra de 89 pacientes con FM, el 76.4%

presentaba problemas de memoria, confusión mental o dificultades de concentración. Por su parte, el equipo de Katz (2004) afirmó que el 89% de una muestra de 57 pacientes con FM se quejaba de dificultades cognitivas en un cuestionario. En la publicación fruto del segundo estudio de esta tesis, el 78.9% de una muestra de 38 mujeres con FM reportaron problemas moderados o severos en el ítem FSQ I.2, y el 71.1% informó de problemas de memoria leves o moderados en el Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Cotidiana (MFE-30) (Pidal-Miranda et al. 2018). Gelonch y colaboradores (2017), compartieron que el 83% de su muestra de 105 pacientes describió tener problemas cognitivos, y el 60% de éstos eran moderados o graves. Otros autores también describieron una alta incidencia de quejas cognitivas en sus muestras con pacientes con fibromialgia, pero no informaron de su cuantificación (Ambrose et al., 2012; Arnold et al., 2008; Castel et al., 2008, 2021; Gelonch et al., 2017; Glass et al., 2005; Leavitt et al., 2002; Park et al., 2001; Suhr, 2003; Tesio et al., 2015; Walitt et al., 2016; Williams et al., 2011). Este trabajo ofrece, a través de una muestra de más de 400 pacientes con diagnóstico de FM, resultados robustos acerca de la presencia de una percepción de problemas cognitivos en estas pacientes.

Aunque la investigación sobre la discognición percibida por el paciente ha aumentado sustancialmente en las últimas dos décadas, sigue siendo un síntoma que a menudo no recibe atención en la práctica clínica. Es posible que las pacientes con FM no mencionen sus dificultades cognitivas en el contexto de una consulta reumatológica a menos que se realice una historia cognitiva detallada porque interpretan que no están relacionadas con la enfermedad. Incluso si se mencionan, es posible que el clínico no las considere relevantes o síntomas clave para el diagnóstico de la FM (Katz et al., 2004). Este estudio, por lo tanto, podría contribuir a aumentar la conciencia de que las quejas cognitivas son un elemento inherente y criterio de diagnóstico de la FM.

Nuestro segundo objetivo era identificar las variables clínicas y sociodemográficas asociadas con la presencia y la severidad de las quejas cognitivas. La constelación de síntomas que suele acompañar a las condiciones de dolor crónico tiene el potencial de ejercer un efecto colectivo o sinérgico sobre el funcionamiento cognitivo (Geisser &

Kratz, 2018). La percepción de la discognición puede formar parte de un conjunto de síntomas que acompañan a muchas enfermedades crónicas, como son la fatiga, el dolor y trastornos del estado de ánimo (Barsevick, 2007). De esta forma, la intensidad de cada uno de estos síntomas individuales, que se presentan como un clúster, puede aumentar la de los síntomas concomitantes y de este modo retroalimentarse.

En la población general, es comunmente reconocido que los trastornos del estado de ánimo (Mitchell et al., 2014; Mol et al., 2008; Molina-Rodriguez et al., 2018; Pearman, 2009; Pellicer-Porcar et al., 2014) y precisamente los síntomas depresivos (Brigola et al., 2015) pueden modular la autopercepción de deterioro cognitivo. Los síntomas depresivos podrían potenciar las atribuciones negativas (Roberts et al., 2009), de manera que los individuos experimenten una valoración subjetiva distorsionada de la funcionalidad de su memoria. Asimismo, en otras poblaciones clínicas, el malestar emocional parece estar también relacionado con las quejas cognitivas autoinformadas. Prankeviciene y colaboradores (2017) informaron de cómo la depresión y la angustia tenían un impacto sustancial en la evaluación subjetiva de las capacidades cognitivas en pacientes con tumores cerebrales, y como esta percepción de disfunción no estaba relacionada con un peor funcionamiento cognitivo preoperatorio.

La valoración subjetiva de la gravedad de la fatiga se ha asociado con una mayor frecuencia de quejas cognitivas en otras poblaciones clínicas (DeLuca, 2005). En la misma dirección, Kinsinger y colaboradores (2010) sugirieron que el tratamiento y la mejora de la depresión y la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple no influyen en el rendimiento neuropsicológico objetivo, pero están relacionados con los cambios en el deterioro subjetivo. Entre las pacientes que padecen enfermedades que cursan con dolor crónico, Roth y colaboradores (2005) encontraron que las quejas de deterioro cognitivo parecen estar asociadas a los síntomas depresivos, la fatiga y la catastrofización del dolor. Varios autores concluyen que estos síntomas comórbidos pueden condicionar el rendimiento cognitivo subjetivo en pacientes con fibromialgia, dada la fuerte asociación entre la depresión, la fatiga y el funcionamiento cognitivo percibido. Nuestros resultados apoyan en cierta medida esta

hipótesis y, en consonancia con estudios anteriores, sugieren que los síntomas depresivos (Castel et al., 2008; Feliu-Soler et al., 2018; Gelonch et al., 2016, 2017; Park et al., 2001; Pidal-Miranda et al., 2018; Suhr, 2003), la fatiga (Park et al., 2001; Suhr, 2003) y las quejas cognitivas están hasta cierto punto relacionadas.

Por el contrario, nuestros resultados no han apoyado la idea de que el dolor forme parte de este clúster, en contraste con los hallazgos de algunos estudios previos (Castel et al., 2021; Park et al., 2001; Suhr, 2003). A pesar de que, según la literatura, podríamos esperar que los niveles de dolor pudiesen mantener alguna asociación con las quejas cognitivas, es importante tener en cuenta que la función cognitiva percibida es conceptualmente muy diferente de la función cognitiva objetiva, y puede no ser necesariamente provocada por el deterioro del rendimiento cognitivo.

Además, nuestros resultados muestran de forma novedosa que un índice de masa corporal elevado tiene un significado predictivo sobre las quejas cognitivas subjetivas en pacientes con FM. Este resultado podría ser de interés, ya que investigaciones actuales sugieren que la fibromialgia puede estar asociada a una mayor prevalencia de sobrepeso u obesidad que la población general (Neumann et al., 2008; Okifuji et al., 2009; Yunus et al., 2002). Además, la obesidad es considerada un factor de riesgo en el desarrollo de demencia y deterioro cognitivo leve (Wang et al., 2017) debido a los compuestos hormonales bioactivos secretados por el tejido adiposo (Anjum et al., 2018, para una revisión). En cuanto a la relación entre el IMC y la disfunción cognitiva en la fibromialgia, un único estudio realizado por Muñoz Ladrón de Guevara et al., (2018) encontró en una cohorte de FM, que un mayor IMC se asoció con un peor rendimiento en las capacidades de actualización, inhibición, desplazamiento, toma de decisiones y planificación. Sin embargo, en otro estudio con una muestra de 468 mujeres con FM, el IMC no correlacionó con el procesamiento de la información y la memoria de trabajo ni con el funcionamiento de la memoria verbal y el recuerdo (Soriano-Maldonado et al., 2015). Por otro lado, Gayà et al. (2020), han publicado recientemente que existe una asociación negativa entre el IMC y la calidad de vida y una asociación positiva entre el IMC y la intensidad del dolor y la fatiga en pacientes con fibromialgia. Es

posible que a través de este impacto en la fatiga y una experiencia más negativa de la enfermedad, un IMC elevado pueda contribuir a una percepción más negativa de la propia competencia cognitiva.

La constelación de síntomas de la FM reduce significativamente la calidad de vida y la funcionalidad de estas pacientes en comparación con las personas sanas y los pacientes con otras enfermedades reumáticas (Wolfe et al., 2010). Como hemos visto, la discognición subjetiva puede indicar un deterioro del funcionamiento cognitivo o representar la percepción del paciente de un deterioro donde no lo hay (Feliu-Soler et al., 2018). Independientemente de la discognición objetiva, el fibrofog puede contribuir al deterioro funcional percibido, y se ha clasificado como uno de los cinco principales contribuyentes al malestar en la FM (Bennett et al., 2007). Sin embargo, aún se desconoce el papel de las quejas cognitivas en el impacto funcional del síndrome. Teniendo en cuenta lo anterior, nuestro tercer objetivo era identificar el valor predictivo de la presencia y la severidad de las quejas cognitivas subjetivas sobre la pérdida de funcionalidad de las pacientes.

Nuestros resultados muestran que las quejas cognitivas son predictivas del impacto funcional de la enfermedad en las pacientes con FM. La mayor carga predictiva se muestra en la puntuación total del FIQ. Esta medida abarca los dominios impacto funcional; impacto global (que afecta a las rutinas diarias como la capacidad de cepillarse el pelo, caminar continuamente durante 20 minutos, aspirar o limpiar el suelo); y la gravedad de la sintomatología central (como el dolor, la fatiga, el agotamiento matutino, la rigidez, la ansiedad y la depresión). Por tanto, este resultado sugiere que las quejas cognitivas en la fibromialgia influirían en los tres dominios.

A continuación, la puntuación que mejor predijo la presencia y la gravedad de las quejas cognitivas fue la dificultad para realizar el trabajo. Inferimos que, aunque las pacientes pueden ser capaces de realizar su trabajo sin absentismo ni pérdida de turnos, su capacidad disminuye a medida que experimentan un empeoramiento de la disfunción cognitiva subjetiva.

En resumen, los resultados de nuestro estudio confirmaron la presencia generalizada de quejas cognitivas subjetivas en las pacientes con

fibromialgia. También identificaron la relación de estas quejas, según su gravedad, con los síntomas depresivos, la fatiga y un índice de masa corporal elevado. Por último, destacaron la asociación que tienen las quejas cognitivas subjetivas con el estado funcional de estos pacientes y cómo esta relación es más estrecha cuanto más severas son las quejas.

Uno de los puntos fuertes de este estudio, es que es el primero hasta la fecha que examina la prevalencia de las quejas cognitivas subjetivas en pacientes con FM en una muestra tan amplia, su relación con las características sociodemográficas y otros síntomas clínicos, y su asociación con el impacto funcional de la enfermedad. Sin embargo, una limitación es la incertidumbre respecto a la dirección de la causalidad de cualquier asociación observada. ¿Son los síntomas de depresión y fatiga, por ejemplo, los que conducen a la sensación subjetiva de insuficiencia cognitiva, o son también el resultado de la misma? Además, todas nuestras medidas son autoinformadas, por lo que nuestra exposición puede estar sujeta a un sesgo de información. Asimismo, la medida de las quejas cognitivas subjetivas se ha reducido a un solo ítem, lo que puede restarle validez.

Es esencial seguir investigando sobre este tema. Aunque los estudios transversales no han encontrado resultados sólidos que asocien las quejas cognitivas subjetivas con el deterioro objetivo, los estudios longitudinales han informado de una fuerte relación entre las quejas cognitivas subjetivas y la demencia posterior o el deterioro cognitivo leve (Mendonça et al., 2015). Una mayor comprensión de las quejas cognitivas subjetivas puede permitir una intervención temprana para prevenir el malestar psicológico, la reducción de la funcionalidad y potencialmente modificar el deterioro cognitivo en las pacientes con fibromialgia. Nuestros resultados sugieren que las intervenciones deberían mejorar la resiliencia psicológica, tratar los síntomas depresivos y aumentar los niveles de energía. También debería prevenirse la obesidad mediante una dieta ajustada y un ejercicio físico específico adaptado a esta población. Estos podrían ser un valioso complemento de los programas para pacientes con fibromialgia en la práctica clínica, contribuyendo a reducir las dificultades cognitivas subjetivas y, por tanto, repercutiendo positivamente en su calidad de vida y funcionalidad, especialmente en su capacidad para trabajar.

6. FUNCIONAMIENTO COGNITIVO EN PACIENTES CON FM: EFECTO DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL

6.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha observado en los trabajos presentados, alrededor de un 95% de las pacientes con fibromialgia (FM) reporta padecer dificultades cognitivas. A pesar de la presencia generalizada de esta sintomatología, y de su repercusión negativa sobre el impacto funcional del síndrome en la vida de las pacientes, todavía no se ha desarrollado con éxito un protocolo de intervención que pudiese paliar la discognición en pacientes con FM.

La fisiopatología de la FM sigue sin esclarecerse, pero gracias a técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen, se han venido obteniendo algunos avances importantes en relación con anomalías estructurales y funcionales del cerebro que subyacen a la manifestación clínica de la enfermedad (Cook et al., 2007). A raíz de estos avances, las áreas y redes cerebrales implicadas directa o indirectamente en el procesamiento y el control del dolor, la corteza motora (M1), la corteza

prefrontal dorsolateral (CPFDL), o la región insular se han convertido en dianas de estudio para la investigación de posibles tratamientos (Brighina et al., 2019).

Se han probado con éxito diferentes técnicas neuro-moduladoras, tanto invasivas como no invasivas, como herramientas terapéuticas potenciales para los trastornos de dolor crónico (Lefaucheur et al., 2014). La estimulación transcraneal con corriente continua (tDCS) es una técnica de estimulación transcraneal no invasiva que permite la modulación de la actividad cerebral disminuyendo (estimulación anódica) o aumentando (estimulación catódica) el umbral de disparo neuronal, aplicando una corriente de baja intensidad (1 a 2 mA) a través de electrodos (Fregni et al., 2015). Se trata de un procedimiento de tratamiento bien tolerado (Nikolin et al., 2018), y resulta una técnica de neuromodulación especialmente atractiva ya que se basa en dispositivos fáciles de usar, poco costosos e incluso adecuados para que sea el propio paciente quien se aplique el tratamiento en casa (Lefaucheur et al., 2017).

Se ha asociado la estimulación con tDCS con beneficios sobre la memoria de trabajo en adultos jóvenes (Dedoncker et al., 2016), mayores (Stephens & Berryhill, 2016), y en diferentes poblaciones clínicas (ver Berryhill & Martin, 2018 para una revisión), como trastornos de ansiedad (Vicario et al., 2019), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Nejati et al., 2020; Salehinejad et al., 2019), o esquizofrenia (Kostova et al., 2020). Especialmente la CPFDL ha sido objeto de estimulación anódica, debido a su implicación en la actualización y el mantenimiento de las representaciones de las metas en función del contexto, o de las demandas relacionadas con la tarea (Barch et al., 2003; Curtis & D'Esposito, 2003). En cuanto al estudio del efecto cognitivo acumulativo del tratamiento con sesiones repetidas de tDCS, la mayoría de los estudios proceden de trabajos con depresión (Dedoncker et al., 2016). Se ha descrito que los síntomas depresivos pueden modular la autopercepción de deterioro cognitivo (Brigola et al., 2015), por lo que algunos autores sugieren que estos podrían suponer un factor de confusión a la hora de determinar el efecto de la tDCS sobre la función cognitiva, pues una mejora del estado de ánimo

relacionada con el tratamiento podría a su vez estar asociada con una mejora cognitiva (Martin et al., 2018).

En el marco de la FM, los tratamientos con tDCS se han centrado, principalmente, en la estimulación de M1 y en la evaluación de su eficacia sobre síntomas como el dolor, problemas de sueño, impacto en la calidad de vida o conflictos del estado de ánimo; pero todavía no hay suficientes estudios que investiguen las bondades de la tDCS sobre la discognición en FM. Al respecto, Fregni y colaboradores estudiaron el efecto de la estimulación con esta técnica sobre M1 y la CPFDL, sin encontrar efectos sobre un número de medidas objetivas de memoria de trabajo (Fregni et al., 2006); mientras que Silva (2017) y Santos (2018) encontraron que la estimulación de la CPFDL durante el desarrollo de una tarea de entrenamiento en memoria de trabajo tenía efectos aditivos sobre la capacidad cognitiva de las pacientes (Santos et al., 2018; Silva et al., 2017).

La tDCS es todavía una técnica relativamente joven, especialmente como alternativa de intervención para la mejora de las funciones cognitivas en pacientes con fibromialgia. Quedan aún por establecer los parámetros óptimos de estimulación, los efectos terapéuticos y su mantenimiento a largo plazo, y las dianas objetivo más eficaces. En cuanto a este último aspecto, merece interés explorar la efectividad de la estimulación de dianas corticales alternativas sobre la sintomatología cognitiva. La corteza opérculo-insular (COI) es una estructura cortical profunda que está implicada en las dimensiones sensoriales y afectivas del dolor (Lu et al., 2016). Algunos autores han planteado la hipótesis de que un solapamiento entre las redes nociceptivas y de funcionamiento cognitivo (Buhle & Wager, 2010) y una distribución desigual en los recursos neuronales asociados al dolor crónico conducirían a una disminución de los recursos dedicados a las tareas cognitivas (Schmidt-Wilcke et al., 2014). De este modo, a través de mecanismos de interacción dolor-cognición, la COI podría verse también involucrada en la presencia de alteraciones cognitivas en estas pacientes.

Es necesario realizar estudios de diseño riguroso, especialmente con cursos de estimulación más largos, en los que se comparen los efectos

sobre diferentes dianas corticales, con condición de placebo, un número suficiente de pacientes, y en los que se realicen evaluaciones de seguimiento adecuadas. Ante este vacío en la literatura, en este trabajo compararemos los efectos de la tDCS sobre M1, la CPFDL y la COI en el funcionamiento cognitivo -evaluado a través de medidas objetivas de memoria de trabajo y autoinformes de percepción cognitiva subjetiva- y sobre la sintomatología depresiva de pacientes con FM, aspecto que se ha vinculado al estado cognitivo de estas pacientes, evaluado a través del un inventario de depresión. Para ello, diseñamos un estudio controlado por estimulación simulada en una amplia muestra de pacientes y con un seguimiento a los 6 meses. La mayoría de los estudios publicados que investigan el efecto de la tDCS, aplican varias sesiones de 20 minutos de estimulación anódica de 2 mA, normalmente 10 sesiones a lo largo de 2 semanas. Ante la hipótesis de que períodos de estimulación más largos pueden inducir efectos más duraderos, diseñamos un tratamiento de 15 sesiones de estimulación tDCS anódica de 2 mA de 20 minutos, distribuidas en 5 días consecutivos a lo largo de 3 semanas.

Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son: 1) comparar la eficacia de la intervención con tDCS y una estimulación simulada sobre el funcionamiento cognitivo y sintomatología depresiva en una muestra amplia de pacientes con fibromialgia; 2) determinar la diana cortical óptima para la mejora del funcionamiento cognitivo y la sintomatología depresiva de pacientes con FM.

6.2.MATERIAL Y MÉTODO

Participantes

Para la realización de este estudio se entrevistaron 132 mujeres, de entre 25 y 65 años, con diagnóstico de FM por parte de un reumatólogo o médico de atención primaria, según los criterios establecidos por el del American College of Rheumatology (ACR) de 2010. El reclutamiento se llevó a cabo mediante la difusión de información sobre el proyecto a

pacientes que habían participado en investigaciones anteriores, así como en centros de salud locales, prensa y las asociaciones de pacientes de la comunidad.

Se consideraron criterios de exclusión los siguientes: patologías del sistema inmunitario o comorbilidades que pudieran explicar la sintomatología principal de la FM; factores de riesgo para el procedimiento de tDCS (i.e. epilepsia o antecedentes familiares de epilepsia), antecedentes de abuso de sustancias; presencia de enfermedades psiquiátricas (distintas de depresión y ansiedad); y presencia de daño cerebral, demencia o enfermedad de Parkinson. Además, dado que los bloqueadores de los canales de sodio o calcio podrían afectar a la eficacia de la tDCS, se excluyeron a aquellas pacientes en tratamiento farmacológico con principios activos que pudieran comprometer la eficacia de la tDCS, como pregabalina o gabapentina. Además, sólo se seleccionaron pacientes con patrones de medicación sin cambios en los dos meses previos al inicio de la investigación y se les pidió que mantuvieran la pauta de medicación constante durante el ensayo. Dos pacientes fueron eliminadas de la muestra por no cumplir criterios; el resto fueron asignadas aleatoriamente a las condiciones del tratamiento.

Procedimiento

Este estudio se llevó a cabo en diferentes centros de salud de la comunidad de Galicia (España) en el periodo comprendido entre mayo de 2017 y mayo de 2019. Siguió la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia (código: 2014/488). Forma parte de una investigación más amplia que consistió en un ensayo clínico longitudinal, aleatorizado, controlado con placebo, a doble ciego, con una evaluación de seguimiento de 6 meses.

Se citó a las participantes vía telefónica. En la primera sesión, una vez firmado el consentimiento informado, se recogieron los datos clínicos y sociodemográficos de las pacientes a través de una entrevista semiestructurada. Se tuvieron en cuenta aspectos relacionados con el estilo de vida (dieta equilibrada, consumo de tabaco, índice de masa

coporal), así como cuestiones de tipo hormonal y la existencia de acontecimientos vitales adversos como historia de abuso sexual o maltrato. Las evaluaciones clínicas se llevaron a cabo inmediatamente antes y después del periodo de tratamiento, y 6 meses después. El tratamiento consistió en 15 sesiones de tDCS de 20 minutos cada una, programadas 5 días consecutivos a la semana. Se permitió a las participantes faltar a un máximo de 3 sesiones de tratamiento, no más de una a la semana.

Evaluación de síntomas clínicos de la FM

Se empleó el Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI; Beck et al., 1996; Sanz et al., 2003) para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos. El BDI está compuesto por 21 ítems representativos de síntomas como tristeza, sentimientos de fracaso, pesimismo, deseos suicidas, etc. Cada ítem es respondido por los participantes en una escala de 4 puntos, que va de 0 a 3. Se consideró la puntuación total (rango de 0 a 63). Las puntuaciones más altas se asocian a una mayor gravedad de los síntomas depresivos, y las pacientes podían clasificarse en ausencia de depresión (0-13), depresión leve (14-19), depresión moderada (20-28) y depresión severa (29-63).

A través de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS; Rico et al., 2005; Zigmond & Snaith, 1983) se evaluó la presencia de sintomatología de ansiedad y depresión. La HADS es una escala tipo Likert de 14 ítems (rango de respuesta entre 0 y 3), que permite a las pacientes describir los sentimientos que han experimentado durante la semana anterior. Se divide en dos subescalas de 7 ítems (rango de puntuación de 0 a 21 para cada una), una para la ansiedad y otra para la depresión. Para ambas escalas, si la puntuación es superior a 8, se considera que hay un posible deterioro, y si es superior a 11, se considera probable. Se consideró la puntuación total (rango de 0 a 42), y las puntuaciones más altas se asociaron a una mayor gravedad de la sintomatología.

Se utilizó el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI; Buysse et al., 1989; Jiménez-Genchi et al.,

2008) para evaluar la calidad y la disfunción del sueño de las pacientes en el último mes. El PSQI está compuesto por 7 subescalas tipo Likert relacionadas con los problemas de sueño y valoradas entre 0 (ausencia de dificultad) y 3 (máxima dificultad). Se consideró la puntuación total (entre 0 y 21), y las puntuaciones más altas se asociaron a una peor calidad del sueño. Una puntuación total de 5 fue considerada punto de corte para una pobre calidad de sueño.

Evaluación del impacto funcional de la fibromialgia

Para medir la discapacidad funcional y el estado de salud de las pacientes con FM, se administró el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia Revisado (*Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*, FIQ-R; Bennett et al., 2009; Salgueiro et al., 2013). Se consideró la puntuación total del FIQ-R como medida del impacto funcional global, siendo las puntuaciones más altas asociadas a una mayor gravedad de la enfermedad y a un mayor impacto funcional, clasificándose en efecto leve (0-38); efecto moderado (39-58) y efecto grave (59-100).

Estimación de la función cognitiva premórbida

Se administró el Cuestionario de Reserva Cognitiva (CRC; Rami et al., 2011) para medir la reserva cognitiva de las pacientes. Este instrumento consta de ocho ítems con escala de Likert de 3 a 6 puntos, y explora ocho factores de reserva cognitiva: la escolaridad, la escolaridad de los padres, cursos de formación, ocupación laboral, formación musical, manejo de idiomas, hábito de lectura y realización de juegos intelectuales. La puntuación máxima es de 25 y cuanto mayor es la puntuación, mayor es la reserva cognitiva.

Se empleó el Test de Acentuación de Palabras (TAP-30; Del Ser et al., 1997) para estimar la inteligencia premórbida de las pacientes. El TAP-30 evalúa la capacidad para acentuar la sílaba correcta en una serie de 30 palabras poco comunes. Estas se imprimen en papel blanco con letras mayúsculas y se presentan sin ninguna marca de acento. Se les pidió a las pacientes que leyesen en voz alta cada palabra sin

preocuparse por su significado. La puntuación total es el número de palabras leídas correctamente.

Se administró el Inventario de Lateralidad de Edimburgo (Oldfield, 1971) para determinar la preferencia en el uso de las manos en diferentes actividades, con las opciones de respuesta "siempre la derecha", "normalmente la derecha", "ambas por igual", "normalmente la izquierda" y "siempre la izquierda".

Evaluación de las quejas cognitivas subjetivas

Se administró el Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (MFE-30; Lozoya-Delgado et al., 2012; Sunderland et al., 1984) para registrar los problemas subjetivos de memoria y otras quejas cognitivas relacionadas con los procesos perceptivos, lingüísticos y prácticos. El MFE-30 consta de 30 ítems de respuesta tipo Likert valorados entre 0 (nunca o casi nunca) y 4 (siempre o casi siempre). Se consideró la puntuación total (rango de 0 a 120), y las pacientes podían clasificarse en rendimiento óptimo (0-7), rendimiento normal (8-35), deterioro leve (36-50) y deterioro moderado (>50).

Evaluación de la memoria de trabajo

El subtest de Dígitos de la versión española de la Escala de Memoria Wechsler III (Wechsler, 1997) se administró para evaluar el bucle fonológico y la capacidad de las pacientes para manipular la información verbal mientras está almacenada temporalmente. Se pidió a las participantes que repitieran cadenas de dígitos de longitud creciente en el orden dado, en la tarea hacia adelante, y en orden inverso, en la tarea hacia atrás. Se registraron las puntuaciones totales y de span de los intervalos hacia adelante (Directo) y hacia atrás (Inverso).

El subtest de Localización Espacial Cubos de Corsi, de la versión española de la Escala de Memoria Wechsler III (Wechsler, 1997), se empleó para evaluar aspectos de la agenda visoespacial y la capacidad de manipular la información visoespacial mientras está almacenada

temporalmente. Esta tarea consiste en nueve cubos colocados en un tablero que el examinador toca en un orden específico. Las participantes debían observar la secuencia de bloques tocados y, a continuación, en la versión de la tarea hacia adelante repetirla en el mismo orden. En la versión de la tarea hacia atrás, se pedía a los sujetos que repitieran la secuencia en orden inverso. La tarea comenzaba con una serie de dos bloques y aumentaba gradualmente la longitud de la secuencia de cubos tocados. Se registraron las puntuaciones totales y de span de las versiones hacia adelante (Directo) y hacia atrás (Inverso).

Para evaluar la memoria a corto plazo, la atención dividida y la capacidad de procesamiento de la información se utilizó el test de Trigramas Consonántico Auditivo (ACT; Peterson & Peterson, 1959). Esta tarea consiste en la entrega verbal de una serie de trigramas consonantes (tres letras) a un ritmo de una letra por segundo. Inmediatamente después de cada trígama se presentaba un número aleatorio de tres dígitos. Se pidió a los participantes que memorizaran las letras y que contaran en voz alta, empezando por el número proporcionado, hacia atrás de tres en tres. Se les pidió que lo hicieran en intervalos de tiempo de 0, 9, 18 y 36 segundos, con 5 ensayos por cada intervalo de tiempo (un total de 20). Se registró el número de letras recordadas en cada ensayo y se calculó una puntuación total (entre 0 y 60).

Tratamiento de estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua

Para la estimulación se utilizó un dispositivo tDCS Starstim y el software asociado NIC (V1.4.12) de Neuroelectronics, accionado por una conexión inalámbrica Bluetooth y fijado a un gorro con agujeros, y se emplearon electrodos de esponja sumergidos en solución salina. Los electrodos se colocaron sobre el gorro según el sistema internacional 10-20. Para las dianas M1 y CPFDL, se emplearon montajes "clásicos" de dos electrodos de disco de esponja de 25 cm² (M1 electrodo C3 = -2mA y electrodo Fp2 = 2mA; CPFDL electrodo F3 = -2mA y electrodo Fp2 = 2mA). Para estimular el COI, se utilizó un montaje

multielectrodo (electrodos de disco de esponja de 3,14 cm²), basado en un estudio anterior (*Deep or superficial? Changes in distributed cerebral perfusion after motor and insular stimulation by transcranial direct current*, Bradley, Faillenot, Pidal-Miranda, Díaz, Carrillo-de-la-Peña, García-Larrea, en prep.) con los siguientes parámetros (electrodo F3 = -0,565mA; electrodo FC1 = -0,508mA; electrodo F8 = -0,158mA; electrodo FC5 = 0,579mA; electrodo C5 = 1,144mA; y electrodo P3 = -0,492mA). Se fijó un electrodo de tierra en el lóbulo de la oreja derecha.

Las participantes del grupo placebo fueron asignadas de forma aleatoria y equitativa a cada diana de estimulación, manteniendo el mismo montaje durante las 15 sesiones, pero sin estimulación activa, lo que permitió mantener la asignación del grupo a ciegas. Durante la sesión de tDCS, la intensidad de la corriente (máximo 2 mA) se presentó gradualmente con una rampa de ascenso y descenso al inicio y al final del período de estimulación, que duró un total de 20 minutos. En las sesiones placebo (SHAM) se realizó el mismo montaje, pero la corriente fue de 0mA durante el intervalo entre las rampas de inicio y final.

El diseño del experimento fue doble ciego, y para garantizarlo, cada participante tenía un código asociado a una plantilla de montaje, activa o placebo, en el software de Neuroelectrics (V1.4.12), almacenado en un documento custodiado por un experimentador externo hasta el final del estudio.

Funcionamiento cognitivo
en pacientes con FM:
efecto de la estimulación eléctrica transcranial

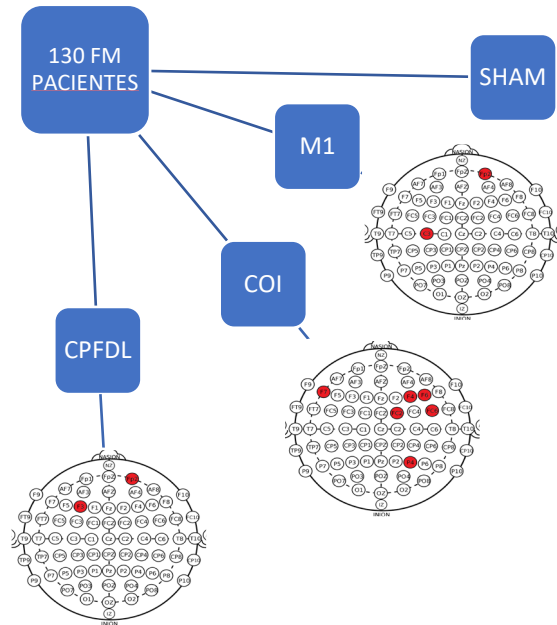


Figura 11 Distribución de la muestra de pacientes con FM en diferentes grupos según la diana cortical de estimulación y grupo placebo con estimulación simulada.

Análisis de datos

Para describir la muestra, se calcularon medias y desviaciones típicas para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y porcentajes para las medidas cualitativas.

Para descartar la presencia de diferencias entre los grupos en línea base y garantizar su comparabilidad, se realizaron análisis ANOVA para la edad, nivel de reserva cognitiva, lateralidad, índice de masa corporal, calidad del sueño, nivel de ansiedad, impacto funcional y para las variables resultado. Además, se llevó a cabo un análisis Chi-cuadrado para todas las variables sociodemográficas, hábitos de vida (consumo de tabaco, dieta saludable), variables de tipo hormonal e historia de acontecimiento vital estresante o abuso.

Para valorar la eficacia del tratamiento, se realizó un ANOVA de medidas repetidas con el factor intersujeto Tiempo (pretratamiento, post-tratamiento y seguimiento a los 6 meses) y el factor intrasujetos Tratamiento (M1 vs COI vs CPFDL vs SHAM), considerando como variables dependientes las diferentes medidas cognitivas, objetivas y subjetivas, y la medida de sintomatología depresiva.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS (v.24.0; IBM Corporation, Armonk, NY, Estados Unidos).

6.3.RESULTADOS

De las 130 pacientes asignadas aleatoriamente a los 4 grupos de estimulación, 12 participantes rechazaron continuar con el ensayo tras la entrevista inicial y otras 11 participantes abandonaron el tratamiento a lo largo del mismo o no realizaron la evaluación de seguimiento. Un total de 107 pacientes completaron el tratamiento, y fueron tenidas en cuenta para los análisis. Las características sociodemográficas y clínicas de las pacientes se muestran en la Tabla 16.

El 78.8% de las pacientes estaba bajo tratamiento farmacológico para el dolor, con antiinflamatorios no esteroideos (42.4%), opioides (32.6%), analgésicos (34.1%), antimigrañosos (2.3%), ansiolíticos (53%), antidepresivos (53.8%), sedantes (10.6%) y antipsicóticos (5.3%).

Los grupos estaban equiparados en edad, nivel educativo, nivel de reserva cognitiva, lateralidad, ocupación, estado civil y hábitos de vida. Además, se tuvieron también en cuenta que fuesen comparables en historia de acontecimiento vital estresante o abuso, y cuestiones hormonales como estado menopáusico e historia de menstruación dolorosa. Los grupos tampoco se diferenciaban en síntomas clínicos característicos de la fibromialgia como depresión, problemas de sueño o ansiedad (Tabla 17).

Tabla 16 Características sociodemográficas y clínicas de las pacientes con FM N = 107.

	M (SD)	Frec (%)		M (SD)	Frec (%)
Edad	50.11 (8.64)		Menopausia		64 (59.8)
Estudios			AVE		129 (28.9)
Ninguno		43 (40.2)	Menstruación dolorosa		68 (63.6)
Primaria		19 (17.8)	Historia de abuso		39 (36.4)
Secundaria		21 (19.6)	IMC	26.51 (4.88)	
Superiores		24 (22.4)	Normopeso		42 (39.3)
CRC	12,75 (4,29)		Sobrepeso		46 (42.9)
TAP	18.77 (3.27)		Obesidad		19 (17.8)
Ocupación			BDI	22.29 (10.39)	
Estudiante		1 (0.9)	Depresión mínima		89 (83.2)
Trabajo en hogar		24 (22.4)	Depresión leve		30 (28.0)
Desempleada		18 (16.8)	Depresión moderada		30 (28.0)
Empleada		35 (32.7)	Depresión severa		27 (25.2)
Jubilada		4 (3.7)	PSQI	13.50 (4.20)	
Baja médica		6 (5.6)	Pobre calidad		89 (83.2)
Estado civil			HADS	21.69 (6.96)	
Soltera		21 (19.6)	FIQ-R		
Casada		67 (62.6)	Impacto leve		5 (4.7)
Divorciada		16 (15.0)	Impacto moderado		26 (27.6)
Viuda		3 (2.8)	Impacto severo		73 (68.2)
Dieta equilibrada		32 (29.9)	MFE-30 problemas memoria		85 (79.4)
Fuma		24 (22.4)	MFE-30 puntuación total	87.19 (25.27)	

M (SD), media (desviación típica); Frec (%), frecuencia (porcentaje); CRC, Cuestionario de Reserva Cognitiva; TAP, Test de Acentuación de Palabras; Lateralidad, Cuestionario de Lateralidad de Edimburgo; AVE, acontecimiento vital estresante; Mens. Dolorosa, menstruación dolorosa; IMC, índice de masa corporal; BDI, Inventario de Depresión de Beck; Depr, depresión; PSQI, Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

Tabla 17 Características sociodemográficas y clínicas de los grupos y diferencias entre los grupos de pacientes según diana de estimulación

	M1 n = 29	CPFDL n =26	COI n = 27	SHAM n = 25	F, χ^2	p
Edad M (SD)	48.90 (8.63)	50 (9.55)	51.33 (7.38)	50.32 (9.26)	.370	.775
Estudios Frec (%)					5.33	.804
Elemental	10 (34.5)	11 (42.3)	12 (44.4)	10 (40.0)		
Bachillerato	7 (24.1)	4 (15.4)	4 (14.8)	4 (16.0)		
FP	5 (17.2)	4 (15.4)	8 (29.6)	4 (16.0)		
Universitarios	7 (24.1)	7 (26.9)	3 (11.1)	7 (28.0)		
CRC M (SD)	12.83 (4.26)	11.68 (4.58)	12.93 (3.78)	13.52 (4.60)	.799	.497
TAP M (SD)	18.03 (3.71)	19.12 (2.85)	19.26 (3.22)	18.76 (3.22)	.781	.507
Lateralidad M (SD)	12.52 (3.32)	13.79 (8.36)	16.67 (11.45)	13.46 (7.51)	1.322	.272
Ocupación Frec (%)					8.58	.969
Estudiante	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Hogar	5 (17.2)	5 (19.2)	7 (25.9)	7 (29.2)		
Desempleada	5 (17.2)	5 (19.2)	4 (14.8)	4 (16.7)		
Empleada	13 (55.1)	13 (50.0)	13 (48.1)	11 (45.8)		
Jubilada	2 (6.9)	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0)		
Baja médica	0 (0)	2 (7.7)	2 (7.4)	2 (8.3)		
Estado civil Frec (%)					8.09	.524
Soltera	6 (28.6)	8 (30.8)	4 (14.8)	3 (12.0)		
Casada	17 (58.6)	15 (57.7)	18 (66.7)	17 (68.0)		
Divorciada	6 (20.7)	3 (11.5)	4 (14.8)	3 (12.0)		
Viuda	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)	2 (8.0)		
Dieta Equil. Frec (%)	8 (27.6)	9 (34.6)	8 (29.6)	7 (28.0)	.394	.942
Fuma Frec (%)	7 (25.9)	4 (15.4)	7 (25.9)	6 (24.0)	1.139	.770
Menopausia Frec (%)	16 (55.2)	15 (62.5)	18 (69.2)	15 (62.5)	3.441	.752
AVE Frec (%)	13 (44.8)	17 (65.4)	15 (55.6)	13 (52.0)	6.111	.411
Mens. Dolorosa Frec (%)	17 (63.0)	17 (70.8)	17 (68.0)	17 (70.8)	.492	.921
Hª abuso Frec (%)	9 (31.0)	12 (46.2)	11 (40.7)	7 (28.0)	2.409	.492

Funcionamiento cognitivo
en pacientes con FM:
efecto de la estimulación eléctrica transcraneal

	M1 n = 29	CPFDL n =26	COI n = 27	SHAM n = 25	F, χ^2	p
IMC M (SD)	26.24 (4.65)	27.32 (4.29)	26.35 (5.27)	26.15 (5.45)	.321	.810
Sobrepeso	17 (58.6)	19 (73.1)	17 (63.0)	12 (48.0)		
Obesidad	6 (20.7)	4 (15.4)	4 (14.8)	5 (20.0)		
BDI M (SD)	22.55 (10.20)	20.35 (9.56)	21.78 (10.26)	24.56 (11.68)	.723	.540
Depr mínima Frec (%)	5 (17.2)	5 (19.1)	6 (22.2)	2 (8.0)		
Depr leve Frec (%)	7 (24.1)	10 (38.5)	7 (25.9)	6 (24.0)		
Depr moderada Frec (%)	9 (31.0)	5 (19.2)	7 (25.9)	9 (36.0)		
Depr severa Frec (%)	8 (27.6)	5 (19.2)	7 (25.9)	7 (28.0)		
PSQI M (SD)	13.93 (4.26)	14.50 (2.75)	13.24 (5.04)	12.29 (4.14)	1.09	.356
Pobre calidad Frec (%)	2 (7.1)	0 (0)	2 (8.0)			
HADS M (SD)	21.93 (6.20)	22.95 (6.47)	21.73 (7.93)	20.17 (7.29)	.599	.617
FIQ-R M (SD)	74.73 (18.02)	66.93 (16.55)	70.42 (20.26)	69.73 (21.09)	.680	.566

M (SD), media (desviación típica); Frec (%), frecuencia (porcentaje); CRC, Cuestionario de Reserva Cognitiva; TAP, Test de Acentuación de Palabras; Lateralidad, Cuestionario de Lateralidad de Edimburgo; AVE, acontecimiento vital estresante; Mens. Dolorosa, menstruación dolorosa; IMC, índice de masa corporal; BDI, Inventario de Depresión de Beck; Depr, depresión; PSQI, Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; FIQ-R, Cuestionario de Impacto Funcional de la Fibromialgia Revisado.

Evaluación de la memoria de trabajo

Los ANOVAs para las puntuaciones previas al tratamiento mostraron que los grupos eran comparables en las puntuaciones totales y de span de los subtests Dígitos Directo, Dígitos Inverso, Localización Espacial Directo y Localización Espacial Inverso; y para la puntuación del test de Trigramas Consonántico Auditivo (véase la Tabla 18).

A la hora de establecer la efectividad de la estimulación sobre las medidas neuropsicológicas, se compararon las puntuaciones previas al tratamiento con la evaluación post tratamiento y el seguimiento a los 6 meses para cada una de las dianas. Los ANOVAs de medidas repetidas mostraron un efecto Tiempo únicamente para la puntuación de Dígitos Directos span ($p = .013$; $\eta^2 = .096$). Los análisis *post-hoc* revelaron diferencias entre las medidas pre-tratamiento y post-tratamiento ($p = .007$); y entre las medidas de pre-tratamiento y seguimiento a los 6 meses ($p = .008$). No se encontró efecto grupo ni diferencias entre estimulación activa o simulada. Los ANOVAs tampoco mostraron ninguna interacción Tiempo*Grupo significativa en ninguna de las medidas (Tabla 18).

Evaluación de las quejas cognitivas subjetivas

Los grupos no mostraron diferencias en la evaluación pretratamiento en presencia de quejas cognitivas subjetivas, medidas con el MFE-30. Los análisis ANOVA de medidas repetidas no mostraron ningún efecto Tiempo, Grupo ni interacción Tiempo *Grupo.

Evaluación de los síntomas depresivos

Los grupos se mostraron equiparados en cuanto a sintomatología depresiva en la evaluación pretratamiento. Tras cumplir el protocolo de estimulación, el ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto Tiempo para la puntuación del BDI ($p = .000$; $\eta^2 = .343$). Los análisis *post-hoc* revelaron diferencias entre las puntuaciones pre-tratamiento y post-tratamiento; y entre las medidas de pre-tratamiento y el seguimiento a los 6 meses en todos los grupos. No se encontraron

Funcionamiento cognitivo
en pacientes con FM:
efecto de la estimulación eléctrica transcraneal

diferencias entre los grupos, así como tampoco interacción Tiempo *
Grupo (ver Tabla 18).

Tabla 18 Valores medios de las medidas de memoria de trabajo, de las quejas cognitivas y los síntomas depresivos pre- y post-tratamiento y en el seguimiento a los 6 meses; ANOVAs de las variables pre-tratamiento y ANOVAs de medidas repetidas para determinar el efecto Tiempo y de la interacción Tiempo y Grupo.

	M1			CPFDL			COI			SHAM			Diferencias línea base		Efecto tiempo		Interacción T*G	
	Pre M (SD)	Post M (SD)	6M M (SD)	Pre M (SD)	Post M (SD)	6M M (SD)	Pre M (SD)	Post M (SD)	6M M (SD)	Pre M (SD)	Post M (SD)	6M M (SD)	F	p	F	p	F	p
Digitos	8.33 (1.88)	8.95 (2.08)	8.29 (2.47)	8.25 (2.07)	8.95 (2.56)	8.80 (2.55)	8.58 (1.97)	9.63 (1.66)	9.67 (1.95)	8.58 (2.87)	8.71 (2.86)	9.46 (2.73)	.081	.970	2.753	.069	.428	.860
Digitos span	5.67 (1.15)	6.05 (1.32)	5.62 (1.32)	5.80 (1.28)	5.80 (1.39)	5.85 (1.46)	5.79 (1.14)	6.33 (.87)	6.50 (.98)	5.79 (1.56)	6.04 (1.65)	6.29 (1.57)	.033	.992	4.53	.013*	2.09	.057
Digitos inv	5.29 (1.38)	6.05 (2.18)	5.62 (2.27)	5 (1.62)	5.35 (2.11)	5.05 (2.35)	5.13 (1.75)	5.46 (1.67)	5.29 (1.37)	5.71 (2.29)	5.88 (2.25)	5.42 (2.30)	.786	.504	2.753	.069	.428	.860
Digitos inv span	4.33 (.91)	4.29 (1.19)	4.19 (1.29)	3.90 (1.02)	4.15 (1.31)	4.10 (1.33)	4.04 (1.16)	4.413 (1.04)	4 (.78)	4.42 (1.28)	4.42 (1.17)	3.96 (1.20)	1.118	.345	1.412	.249	.746	.614
Corsi	6.72 (1.978)	6.86 (2.15)	6.90 (2.32)	6.15 (2.084)	6.50 (1.99)	6.45 (1.572)	6.63 (1.861)	6.46 (1.978)	5.92 (1.72)	6.38 (1.740)	6.75 (2.03)	6.75 (1.82)	.026	.994	.395	.675	.821	.555
Corsi span	4.90 (1.221)	4.90 (1.30)	5.14 (1.35)	4.75 (1.45)	4.95 (1.23)	4.75 (1.070)	4.88 (.947)	4.79 (1.22)	4.54 (1.10)	4.83 (1.01)	4.83 (1.13)	5.04 (.96)	.082	.970	.029	.972	.671	.673
Corsi inv	5.76 (2.34)	6.14 (2.14)	5.81 (1.50)	5.85 (1.95)	5.80 (1.74)	5.40 (2.06)	5.88 (1.454)	6.08 (1.586)	5.96 (1.81)	5.54 (1.87)	5.79 (1.67)	6.04 (1.65)	.196	.899	.891	.414	.895	.599
Corsi inv span	4.52 (1.17)	4.52 (1.29)	4.33 (.86)	4.50 (1.28)	4.20 (1.11)	4.15 (1.14)	4.54 (.88)	4.46 (1.14)	4.50 (1.18)	4.29 (1.08)	4.29 (1.04)	4.46 (.93)	.155	.927	.577	.564	.641	.697
Trigram	37.43 (6.57)	39.93 (13.64)	30.18 (20.62)	35.69 (11.10)	35.35 (12.88)	33 (18.01)	34.63 (7.94)	39.41 (9.48)	36.70 (115.73)	39 (9.69)	40.88 (11.37)	46.72 (24.72)	1.208	.311	2.557	.083	2.061	.059
MFE-30	93.68 (26.10)	89.72 (28.98)	89.92 (30.30)	85.89 (23.31)	81.95 (25.08)	80.26 (222.88)	85.21 (25.36)	78.54 (24.73)	80.71 (27.51)	81.67 (27.01)	78.95 (25.70)	79.00 (29.62)	1.025	.385	.718	.491	.156	.988
BDI	22.55 (10.20)	17.66 (10.62)	18.27 (13.98)	20.60 (9.67)	16.00 (8.72)	15.80 (10.17)	21.78 (10.26)	16.85 (10.17)	16.22 (12.76)	24.56 (11.68)	18.68 (11.48)	18.04 (14.08)	.723	.540	26.369	.000	.140	.991

M (SD), media (desviación típica); M1, corteza motora primaria; CPFDL, corteza prefrontal dorsolateral; COI, corteza opérculo-insular; SHAM, placebo; Digitos inv, subtest de Dígitos Inverso; MFE-30, versión española del Cuestionario de Fallos de Memoria; BDI, versión española del Inventario de Depresión de Beck.

6.4. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar la efectividad de la tDCS y establecer la diana cortical óptima de estimulación para mejorar el funcionamiento cognitivo y reducir la sintomatología depresiva en pacientes con fibromialgia.

Para ello, se compararon los efectos de la estimulación activa sobre dos dianas corticales clásicas -M1 y CPFDL-, y una diana novedosa, COI, con los de una estimulación simulada; sobre diferentes medidas de memoria de trabajo, quejas cognitivas subjetivas y depresión. Los efectos de la estimulación se determinaron comparando las medidas previas y posteriores al tratamiento, y se realizó un seguimiento de 6 meses para evaluar el mantenimiento de los efectos. No se encontraron diferencias asociadas al tratamiento en ninguna de las medidas cognitivas, a excepción de un efecto tiempo sobre la puntuación de una tarea de memoria de trabajo. El tratamiento sí redujo los niveles de depresión, pero esta reducción se dio tanto con la estimulación tDCS activa como simulada.

La literatura ha descrito que las pacientes con FM pueden lograr una ejecución óptima en tareas cognitivas sencillas, mostrando más dificultad cuando las tareas requieren de mayor carga de memoria y recursos, hecho que podría enmascarar las dificultades cognitivas objetivas que a menudo no se confirman en las investigación. Teniendo esto en cuenta, en el diseño del protocolo de evaluación de la discognición objetiva, hemos seleccionado tareas de memoria de trabajo con altos niveles de exigencia y nos aseguramos de que los grupos estuviesen equiparados en años de educación y nivel de reserva cognitiva.

Al comparar los efectos de las diferentes dianas de estimulación, no se encontraron diferencias en la mayoría de las medidas de memoria de trabajo. Una posible explicación a este resultado, en línea con los obtenidos en un estudio que hemos publicado recientemente (Gil-Ugidos et al., 2021), podría ser que las medidas de WM empleadas no sean lo suficientemente sensibles para detectar problemas cognitivos en

las pacientes, presentando un efecto techo que impida identificar diferencias entre los grupos de estimulación. Solamente la puntuación de span de Dígitos Directos mostró una mejora asociada al tratamiento, pero ésta se produjo en todos los grupos, siendo independiente de la diana (M1, CPFDL, COI) y del tipo de estimulación (activa vs simulada). Este efecto inespecífico del tratamiento sobre esta única medida de memoria de trabajo podría deberse a la influencia de la práctica ya que, a pesar de que se dio un espacio temporal de al menos 3 semanas entre las sesiones de evaluación pre- y post-tratamiento, se trata de la tarea menos exigente del protocolo de evaluación.

Algunos estudios han mostrado que la tDCS podría repercutir de forma beneficiosa sobre la memoria, atención y funciones ejecutivas en pacientes con FM. En concreto, en el estudio de Silva y colaboradores (2017) la tDCS anódica aplicada sobre la CPFDL junto con una tarea de entrenamiento para el control inhibitorio Go No-Go, mejoró el rendimiento de las redes ejecutivas y de orientación atencional después de una sola sesión. Por su parte, el grupo de Santos (2018), encontró un aumento de la capacidad de memoria inmediata, memoria episódica y fluidez verbal tras 8 sesiones de 20 minutos de tDCS activa sobre la CPFDL, combinadas con una tarea n-back de entrenamiento en memoria de trabajo. La CPFDL se ha visto implicada en la modulación de la dimensión afectiva-cognitiva del dolor, presumiblemente a través de la conectividad con la corteza cingulada anterior, la ínsula y estructuras subcorticales. Además, su estimulación se ha relacionado con una disminución de la conectividad fronto-talámica, lo que sugiere una posible influencia descendente sobre las entradas nociceptivas (Silva et al., 2017). Por lo tanto, y dados los resultados previos sobre el efecto de la estimulación del CPFDL en la función cognitiva, esperábamos encontrar una superioridad de esta diana, que no fue confirmada.

Se debe tener en consideración, en relación con la discrepancia de resultados, que en los estudios previos mencionados las sesiones de estimulación se llevaron a cabo junto con sesiones de entrenamiento cognitivo, mostrando que el tratamiento tDCS unido a una tarea de memoria de trabajo tenía efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo de las pacientes. Nuestros resultados no son comparables con

los de estos estudios pues, durante las sesiones de estimulación, se les pedía a las participantes que procurasen relajarse y dejar la mente en blanco. Por el contrario, nuestros hallazgos están en línea con los de Fregni y colaboradores (2006), quienes evaluaron los efectos de 5 sesiones de estimulación anódica de 2mA en M1 y en la CPFDL sin encontrar ninguna asociación entre la estimulación y cambios cognitivos medidos a través de diferentes tareas de memoria de trabajo. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad, en el futuro, de diseñar nuevos estudios con diferentes protocolos de tratamiento, en los que se contrasten los efectos de la estimulación en diferentes dianas corticales, y se compare la efectividad sobre el rendimiento cognitivo de las pacientes con FM cuando la sesión se completa con programas de entrenamiento cognitivo pues, hasta la fecha, no existe suficiente evidencia con la que contrastar nuestros resultados.

Si bien, como mencionamos sobre estas líneas, la mayoría de los estudios con otras poblaciones clínicas sugieren que la tDCS sobre la corteza prefrontal dorsolateral podría tener un efecto positivo sobre diferentes dominios cognitivos, la transferencia de esta mejora a la ejecución de las actividades de la vida diaria todavía se desconoce. Por este motivo, en este trabajo incluimos una medida de percepción subjetiva de funcionamiento cognitivo. El Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (MFE-30) permite medir los olvidos, errores y despistes de los sujetos en diferentes contextos de su día a día, evaluando así situaciones específicas de comportamiento y no limitando el informe de las pacientes a una respuesta única y global sobre su percepción de estado cognitivo. Nuestros resultados mostraron que no hubo efectos sobre la percepción de quejas cognitivas de estas pacientes tras la tDCS en ninguna de las dianas de estimulación.

De todas formas, cambiar la percepción de un sujeto sobre su estado cognitivo, aún cuando esta sintomatología pudiese estar sutilmente aliviada, supone un desafío mayor. El cuestionario MFE-30 cuenta con 5 opciones de respuesta para cada ítem, con un rango escalonado desde “nunca o casi nunca” hasta “siempre o casi siempre”. Es posible que en el período en el que transcurre el ensayo, las pacientes no se hayan

enfrentado a muchas de las 30 situaciones de fallos de memoria que se describen en el cuestionario y, por lo tanto, este no sea suficientemente sensible a un efecto terapéutico sutil de la tDCS.

Como hemos sugerido en el segundo y tercer estudio de esta tesis, el funcionamiento cognitivo objetivo y subjetivo están mediados por la sintomatología depresiva de estas pacientes, de forma que una mejora en el rendimiento cognitivo o percepción de habilidad cognitiva en estas pacientes puede repercutir positivamente sobre su estado de ánimo y viceversa. Por este motivo, hemos querido evaluar el efecto terapéutico de la tDCS sobre la severidad de los síntomas depresivos a través del Inventario de Depresión de Beck (BDI), un instrumento compuesto por ítems relativos a los síntomas característicos de la depresión, como la desesperanza y la irritabilidad, la culpa o los sentimientos de castigo, así como síntomas físicos como fatiga, pérdida de peso y falta de interés por el sexo. Nuestros resultados sugieren que la intervención con tDCS activa muestra efectos beneficiosos significativos sobre los síntomas del estado de ánimo en pacientes con fibromialgia y estos se mantienen en el tiempo; sin embargo, estos efectos no son distintos de los de la estimulación simulada.

Una posible causa de esta mejora tanto en los grupos de estimulación activa como simulada podría deberse a un efecto placebo genérico de la tDCS, sumándose a la creciente literatura que sugiere que la tDCS tiene un potente efecto placebo que puede producirse incluso en ausencia de modulación cortical activa (Schambra et al., 2014). Se ha descrito que someterse a un protocolo terapéutico (por ejemplo, recibir la administración manifiesta de un tratamiento en un entorno clínico, experimentar una relación compasiva entre terapeuta y paciente) crea la expectativa consciente de un beneficio terapéutico, que puede guiar la motivación, las respuestas afectivas y el aprendizaje (Benedetti et al., 2011).

Nuestros resultados están en línea con los del estudio de Fregni et al. (2006), en el que compararon los efectos de la tDCS anódica sobre la CPFDL y M1 describiendo su ineficacia para tratar los síntomas depresivos. En cambio, Mendonca y colaboradores demostraron que la neuromodulación con tDCS en M1, en asociación con un entrenamiento

de ejercicio aeróbico, no solo tenía un efecto terapéutico sobre el estado de ánimo en pacientes con fibromialgia, sino también sobre la ansiedad y el dolor (Mendonca et al., 2016). Khedr y colaboradores, por su parte, describieron que un tratamiento con 10 sesiones de estimulación tDCS en M1 indujo cambios significativos y de larga duración en la depresión de las pacientes con fibromialgia, evaluada a través de la escala de depresión de Hamilton (Khedr et al., 2017).

Los hallazgos relativos a la tDCS suelen ser equívocos y difíciles de replicar, y según metanálisis recientes, se sugiere que la tDCS puede tener efectos pequeños, si es que los tiene (Medina & Cason, 2017). Se ha propuesto que uno de los principales factores que subyacen a la heterogeneidad en los resultados de las diferentes investigaciones que abordan los efectos terapéuticos de la tDCS es la variabilidad individual observada en la respuesta a diversos protocolos de estimulación cerebral (López-Alonso et al., 2014). Entre los factores que potencialmente podrían contribuir a dicha variabilidad se encuentran características neurofisiológicas, anatómicas y genéticas de las pacientes (Kim et al., 2014; Li et al., 2015; Antonenko et al., 2019). Esto implica que, de la misma forma que es necesario investigar y desarrollar protocolos de estimulación robustos, es también relevante determinar y entender los factores individuales que determinan si un sujeto es o no respondedor a la estimulación.

Una limitación que podría afectar a la generalización de los resultados de nuestro estudio es que, a pesar de que cuenta con la muestra más amplia de pacientes hasta la fecha, es posible que no sea suficientemente sensible para detectar tamaños de efecto pequeños. Por otra parte, la muestra utilizada estaba compuesta exclusivamente por mujeres con FM, ya que la prevalencia de la FM en la población española es mucho mayor en las mujeres (4,2%) que en los hombres (0,2%) (Carmona et al., 2001). Por tanto, la extrapolación de nuestros resultados a los pacientes masculinos debe hacerse con cautela.

En cualquier caso, es imperativo para el avance del conocimiento publicar estudios en los que también se informe sobre la falta de eficacia

de diferentes protocolos, lo cual resulta crucial para el diseño y análisis de nuevos experimentos, para el cálculo de tamaños de muestra óptimos, y para la elección de paradigmas de estimulación efectivos.

Nuestro trabajo no fue capaz de determinar un efecto terapéutico de la tDCS aplicada sobre diferentes dianas corticales (M1, la CPFDL o COI) distinto de la estimulación simulada, en la discognición o en los síntomas depresivos de pacientes con fibromialgia. Es importante que se continúen explorando otras dianas de estimulación, para lo cual hacen falta más estudios sobre los mecanismos del dolor y la cognición.

7. DISCUSIÓN GENERAL

En los capítulos anteriores se han ido comentado y discutiendo los resultados de cada uno de los estudios individuales. En este, pretendemos realizar una síntesis de las principales aportaciones de esta tesis, que serán analizadas en el contexto de investigaciones previas en este campo y teniendo en cuenta las limitaciones del trabajo.

La fibromialgia es una condición crónica que afecta a alrededor del 4% de la población mundial, principalmente a mujeres de entre 20 y 55 años, provocando un grado importante de discapacidad y deterioro de la calidad de vida de las pacientes y de quienes las rodean. La literatura estima que entre un 50% y un 90% de estas pacientes reportan padecer problemas de memoria y atención que interfieren en su día a día. Desde olvidos, lentitud mental, o despistes cotidianos como meter el móvil en el congelador; hasta incluso no ser capaces de mantener un puesto de trabajo que exija un mínimo de concentración.

A pesar de la creciente literatura acerca de la discognición en fibromialgia, la presencia de sintomatología cognitiva y su impacto sobre la calidad de vida de las pacientes es, en muchas ocasiones, pasada por alto en la práctica clínica e incluso ignorada por las propias pacientes. En algunos casos, la percepción de deterioro cognitivo que experimentan les ha hecho cuestionarse la posibilidad de padecer alguna condición neuropsicológica concomitante y, sin embargo, en la amplia mayoría de los casos, fue en su participación en esta

investigación la primera vez que se les administraba una evaluación neuropsicológica.

Esta fue la premisa desde la cual partimos a la hora de iniciar esta investigación y, por este motivo, el fin último de esta investigación es aumentar la conciencia de la relevancia y el impacto de la discognición en la fibromialgia, y procurar ofrecer una alternativa de tratamiento eficaz que pudiese paliar esta sintomatología.

Por lo tanto, como primer objetivo general de esta tesis, nos propusimos caracterizar la discognición en fibromialgia, comenzando por señalar qué dominios cognitivos podrían estar alterados en estas pacientes.

Sesgo atencional y déficits inhibitorios

Por una parte, en la literatura científica se ha debatido si las pacientes con FM sufren un déficit atencional generalizado o un sesgo atencional, es decir, si seleccionan preferentemente la información relacionada con el dolor (Crombez et al., 2013). A pesar de ser todavía una hipótesis controvertida, se sugiere que esta vigilancia excesiva podría asociarse con la evitación de situaciones amenazantes por las pacientes, aislamiento, una mayor persistencia del dolor y una menor funcionalidad (Schoth et al., 2012). Además, este fenómeno podría modular la atención de las pacientes hacia la información relacionada con su condición clínica, en detrimento de la información neutra.

Por otra parte, también se ha propuesto que estas pacientes pudieran padecer alteraciones en procesos cognitivos superiores, como las funciones ejecutivas y memoria de trabajo (Bell et al., 2018; Gelonch et al., 2013; Wu et al., 2018). La memoria de trabajo, de capacidad limitada, es una función esencial para una amplia gama de tareas cognitivas. Es valioso explorar cualquier disfunción en la memoria de trabajo porque una mínima mejora en su gestión podría repercutir de manera muy significativa en la mejora de la calidad de vida de las pacientes.

Como se describió a lo largo de este trabajo, la memoria de trabajo no es una entidad indivisible si no que, según diversos modelos

multicomponente (Baddeley & Logie, 1999; Miyake & Shah, 1999), está conformada por dos subsistemas relacionados con la información visual y auditiva, respectivamente; y un tercer sistema, el ejecutivo central, más relacionado con la atención y en el que convergen diferentes subprocesos como la capacidad de mantener, controlar, manipular y actualizar la información en la memoria, la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio. Este control inhibitorio implica la supresión de información irrelevante o innecesaria de la memoria de trabajo (Miyake et al., 2000), de forma que ésta quede libre de información no pertinente, y facilita un procesamiento más eficiente de la información focalizada en estímulos relevantes. Algunos estudios han identificado alteraciones en la capacidad de las pacientes con FM para inhibir la información relacionada con la enfermedad, pero con resultados contradictorios.

Ante estas dos hipótesis, nuestro primer estudio tuvo como primer objetivo comprobar si las pacientes con fibromialgia presentan un sesgo atencional hacia estímulos relacionados con el dolor. Además, como segundo objetivo, quisimos evaluar si estas pacientes mostraban una peor ejecución en una tarea de control inhibitorio que las participantes sin dolor. Para dar respuesta a ambos objetivos, diseñamos una tarea de control inhibitorio con estímulos dinámicos de rostros mostrando dolor, felicidad o con expresión neutra. Quisimos, a través de índices conductuales y mediante el estudio de la actividad electrofisiológica por potenciales evocados, dar respuesta a si la atención hacia estímulos dolorosos provoca mayor interferencia sobre el control inhibitorio en las pacientes con fibromialgia en comparación con participantes sanas.

Nuestros resultados sugirieron que, si bien las pacientes mostraban mayor interferencia ante los estímulos relacionados con su enfermedad, este patrón no era diferente al mostrado por las participantes sin dolor. Los análisis de los registros de la actividad eléctrica cerebral mostraron mayores bandas theta medio-frontal, y delta y theta posterior para las caras de dolor para las pacientes con FM y las controles sanas. Del mismo modo, los análisis de los ERPs mostraron que el componente P3 ante procesos de inhibición fue mayor cuando se presentaban caras de dolor, pero el efecto también fue similar para las pacientes y las controles sanas; lo que hemos interpretado como un aumento de la

actividad neuronal prefrontal al procesar información relacionada con el dolor similar para pacientes con fibromialgia y controles sanas. Ambos abordajes del análisis de la actividad cerebral son totalmente consistentes, aportando robustez al hallazgo principal de este trabajo, que no confirma que las pacientes con fibromialgia tengan dificultades para desligar su atención de la información relacionada con el dolor mientras realizan una tarea de inhibición, en consonancia con lo que han venido describiendo otros autores en la literatura (Andersson & Haldrup, 2003; Beck et al., 2001; Crombez et al., 2000; Snider et al., 2000). Sin embargo, no hemos podido replicar los resultados de otros estudios que han descrito una mayor asignación de recursos atencionales hacia información negativa de las pacientes con fibromialgia a través de tareas empleando palabras (Duschek et al., 2014), información somatosensorial (Broadbent et al., 2021 para una revisión) o rostros de dolor y enfado (González-Roldán et al., 2013). Quizás esta diferencia podría atribuirse a que nosotros empleamos estímulos dinámicos, que en principio podrían tener mayor validez ecológica para provocar emociones que palabras o rostros estáticos. No obstante, cabe la posibilidad de que, a pesar de haber seleccionado microvídeos, éstos no tuviesen la suficiente duración (500 ms) para inducir un sesgo atencional. De hecho, se ha sugerido que el tiempo de exposición de los estímulos podría influir en la detección del sesgo atencional (Lioffi et al., 2009), de forma que algunos autores sólo encontraron este fenómeno cuando la exposición de los estímulos era más larga (1250 ms). Cabe la posibilidad de que, a pesar de haber seleccionado imágenes dinámicas en forma de microvídeos, estas no tuviesen la suficiente duración (500 ms) para inducir un sesgo atencional. Además, y a pesar de que la literatura sobre la empatía respalda el impacto de los estímulos empleados (Godinho et al., 2012), estos podrían no haber resultado lo suficientemente relevantes para captar la atención de las pacientes como si hubiésemos empleado imágenes de las propias participantes experimentado dolor.

Este primer estudio nos sugirió que las pacientes con fibromialgia no muestran una atención preferente hacia estímulos con valencia negativa, que interfiera en su control inhibitorio y en su capacidad para atender a estímulos relevantes para la tarea, diferente a la observada en

las participantes sanas. La evaluación clínica realizada a ambos grupos nos permitió caracterizar el perfil de las pacientes con fibromialgia que, como era de esperar, mostraban peores puntuaciones en todas las medidas referentes a los síntomas de la enfermedad: mayores niveles de dolor, de rigidez matutina, de fatiga, de estrés, de dolor de cabeza y una peor calidad del sueño que el grupo control. Además, mostraban niveles muy elevados de depresión y amplias quejas cognitivas.

Si bien los hallazgos de nuestro primer estudio confirmaron la percepción de disfunción cognitiva que manifestaban las pacientes, los datos conductuales y de actividad cerebral obtenidos no nos permitían explicar esta discognición subjetiva. Es decir, las dificultades cognitivas no se debían a una atención preferente por estímulos relacionados con la enfermedad distinta a la de las participantes sanas, ni tampoco a déficits de las funciones ejecutivas como el control inhibitorio, por lo que nos planteamos nuestro segundo trabajo.

Memoria de trabajo y quejas cognitivas subjetivas

El objetivo principal del segundo estudio, realizado con una muestra de pacientes diferente, fue evaluar detalladamente cada uno de los dominios de la memoria de trabajo con el fin de elucidar su estado global y en qué componentes específicos las pacientes mostraban una peor ejecución. Para ello, diseñamos un protocolo de evaluación con un abanico de tareas de memoria de trabajo de forma que, en una misma muestra de pacientes, pudiésemos evaluar el bucle fonológico, la agenda visoespacial, y todos los subprocessos del sistema ejecutivo central de la memoria de trabajo. Por una parte, comparamos su ejecución con la de un grupo bien equiparado de participantes sanas y, además, analizamos el rendimiento individual de las pacientes en cada una de las tareas. Controlamos variables como la velocidad de procesamiento, que pudiese interferir sobre estas medidas.

Por otra parte, un segundo objetivo fue evaluar el aspecto subjetivo de la discognición de forma más detallada. Nuestro primer trabajo reveló que las pacientes con fibromialgia presentan amplias quejas cognitivas subjetivas, por lo que en este estudio profundizamos en identificarlas,

explorar su correlación con el rendimiento objetivo en las tareas de memoria de trabajo, y observar la influencia que otros síntomas característicos de la enfermedad pudiesen tener sobre la percepción del estado general de la memoria de estas pacientes.

En un análisis conjunto de los resultados, las pacientes no mostraban una alteración en su funcionamiento de la memoria de trabajo, contrastando con los resultados de estudios anteriores que sí muestran un deterioro en el rendimiento de estas pacientes (Dick et al., 2002; Roldán-Tapia et al., 2007; Luerding et al., 2008; Seo et al., 2012; Coppieteres et al., 2015). Sin embargo, a nivel más detallado a través del análisis por dominios y del rendimiento individual de las pacientes, se reveló una ejecución deficiente en una tarea en la que se veía involucrada la capacidad de mantener y manipular la información visoespacial.

Aun diseñando un protocolo en el que se incluyeron un número de tareas para aunar todos los subcomponentes de la memoria de trabajo, este no fue lo suficiente sensible para detectar más que una diferencia sutil en uno de estos componentes. Esta peor ejecución de las pacientes pareció verse mediada por la intensidad de la fatiga, por la depresión y por el nivel de dolor, síntomas intrínsecos de la fibromialgia, como se sugirió en estudios previos (Kim et al., 2012). Su influencia sobre el pobre desempeño en la tarea neuropsicológica debe abrirnos a la posibilidad de diseñar diferentes estrategias de intervención que pudiesen abordar la discognición desde varias perspectivas, como a través del tratamiento de los síntomas depresivos, o del tratamiento de síntomas físicos como la fatiga o el dolor.

Por otra parte, este segundo estudio nos permitió valorar con mayor precisión el alcance de la sintomatología cognitiva subjetiva: casi un 80% de las pacientes informaron de problemas cognitivos moderados o severos, constatando así la presencia generalizada de éstos y sumándose a la creciente literatura que evidencian la importancia de las quejas cognitivas en pacientes con fibromialgia (Castel et al., 2008; Tesio et al., 2015; Walitt et al., 2016; Gelonch et al., 2017). Se cuantificaron las asociaciones entre el rendimiento objetivo y las quejas y, de acuerdo con datos de estudios anteriores (Walitt et al., 2016; Gelonch et al.,

2016), los resultados mostraron una discrepancia entre los leves déficits cognitivos de la memoria de trabajo y la percepción generalizada de deterioro cognitivo de las pacientes, que como indicamos antes, estuvo mediada por los niveles de fatiga y la severidad de los síntomas depresivos.

En definitiva, en este segundo trabajo no fuimos capaces de evidenciar un deterioro de la memoria de trabajo en general, a excepción de una leve alteración en un dominio específico, pero de nuevo se puso de manifiesto la amplia presencia de dificultades cognitivas subjetivas en estas pacientes.

Quejas cognitivas e impacto funcional

Ante estos hallazgos, nuestro tercer estudio estuvo orientado a la cuantificación y caracterización de las quejas cognitivas subjetivas de pacientes con fibromialgia, y a su impacto sobre la funcionalidad y la calidad de vida. Como bondad sobresaliente de este trabajo, contamos con la muestra más grande de pacientes estudiada en el ámbito de la discognición en fibromialgia hasta la fecha. A excepción del resto de nuestros trabajos, en este caso incluimos mujeres y hombres, aunque estos solo representaban un 2.9% de la muestra. En respuesta a nuestro primer objetivo, constatamos que un 40% de las pacientes con fibromialgia reportaban quejas severas de memoria, frente a un 45% con quejas moderadas, y solo un 10% y un 5% presentaban quejas leves o ausencia de quejas, respectivamente. Nuestros resultados respaldan lo publicado en la literatura, en la que se informa que entre un 76.4% y un 89% de las pacientes con fibromialgia describen tener problemas cognitivos (Leavitt et al., 2002; Katz et al., 2004; Gelonch et al., 2007). Nuestro segundo objetivo fue identificar las variables sociodemográficas y clínicas de las pacientes que pudiesen estar asociadas a la presencia y severidad de estas quejas, concluyendo que la presencia de síntomas depresivos, en combinación con altos niveles de fatiga y un elevado índice de masa corporal, pueden modular la autopercepción de deterioro cognitivo de estas pacientes. Por último, y en vista de que la discognición subjetiva tiene el potencial de contribuir al deterioro funcional percibido, siendo considerada uno de los cinco

principales contribuyentes al malestar en la fibromialgia (Bennett et al., 2007), este trabajo también indicó el poder predictivo de las quejas cognitivas sobre el impacto funcional de la enfermedad en estas pacientes a nivel global. Además, y más concretamente, la presencia y severidad de las quejas predecían la dificultad de las pacientes para llevar a cabo su trabajo.

El reconocimiento de la importancia de las alteraciones cognitivas en la fibromialgia es todavía reciente y, por este motivo, hay pocas propuestas de intervención dirigidas a modificarlas, y menos tratamientos con eficacia validada a través de ensayos clínicos aleatorizados. Se han diseñado diferentes propuestas de intervención para el abordaje de la sintomatología cognitiva en fibromialgia, a través de terapia con ejercicio físico (Etnier et al., 2009; Munguía-Izquierdo & Legaz-Arrese, 2010; Soriano-Maldonado et al., 2016) o a través de técnicas de terapia cognitivo-conductual (Miro et al., 2011) y, más recientemente, a través de técnicas de neuromodulación como la estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS) (Santos et al., 2018; Silva et al., 2017). Sin embargo, todavía se requieren más estudios que demuestren la eficacia de estas intervenciones.

Efecto de la neuromodulación en la disfunción cognitiva

Nuestro cuarto trabajo tuvo como objetivo principal evaluar los efectos de un tratamiento de tDCS sobre el funcionamiento cognitivo de pacientes con fibromialgia y los síntomas depresivos que cursan con la enfermedad, así como el mantenimiento de sus posibles efectos al cabo de 6 meses. Comparamos los efectos de la estimulación activa sobre tres dianas: la corteza motora primaria M1, área de estimulación más estudiada hasta la fecha por sus posibles efectos analgésicos; la corteza prefrontal dorsolateral CPFDL, involucrada en procesos cognitivos; y la corteza opérculo-insular COI, una diana novedosa relacionada con dimensiones sensoriales y afectivas del dolor. Para todas las dianas, se incluyó un grupo de estimulación simulada.

En vista de que en nuestro segundo trabajo empleamos un protocolo de evaluación que pudiese no haber sido lo suficientemente sensible a la discognición objetiva en fibromialgia, para este estudio recurrimos a tareas de memoria de trabajo con un mayor grado de exigencia y carga atencional. Además, tuvimos en cuenta variables como la inteligencia premórbida de las pacientes (ej. Reserva cognitiva) y el nivel educativo como posibles factores mediadores del desempeño en las tareas.

La tDCS es una técnica que puede resultar muy atractiva para el tratamiento de la fibromialgia, pues es poco costosa, portable, y fácil de usar. Sin embargo, es imprescindible disponer de pruebas consistentes de su eficacia. A pesar de diseñar un ensayo controlado, doble ciego, aleatorizado y con una muestra muy amplia de pacientes con fibromialgia, no hemos sido capaces de apoyar la efectividad de la estimulación activa sobre la estimulación simulada para las medidas de memoria de trabajo o las quejas cognitivas subjetivas o la severidad de los síntomas depresivos. Sin embargo, nuestros resultados revelaron un efecto inespecífico de la intervención, de forma que tanto los grupos de estimulación activa como el grupo de estimulación simulada presentaron un mejor desempeño en una tarea sencilla de memoria de trabajo, y una mejoría del estado de ánimo.

El efecto de la tDCS activa y simulada sobre una única medida de memoria de trabajo que hemos encontrado podría deberse a una influencia de la práctica, ya que se produjo en la tarea menos exigente del protocolo de evaluación. Hasta la fecha, solo dos estudios han arrojado resultados prometedores sobre la eficacia de la tDCS para mejorar síntomas cognitivos en pacientes con fibromialgia. En ambos casos, se aplicó tDCS sobre la CPFDL en combinación con tareas cognitivas de memoria de trabajo (tarea Go-NoGo y tarea dual n-back), consiguiendo mejoras en atención, funciones ejecutivas, memoria y fluidez verbal (Silva et al., 2017; Santos et al., 2018). Nuestro trabajo no fue capaz de replicar estos resultados, si bien las sesiones de estimulación en este estudio no fueron pareadas con sesiones de entrenamiento cognitivo. Sería interesante, en un futuro, diseñar estudios que comparen los efectos de la intervención tDCS con y sin entrenamiento cognitivo simultáneo.

En cuanto a la mejora sobre la sintomatología anímica, es posible que los resultados pudiesen explicarse por un efecto placebo. Se ha sugerido que el mero hecho de recibir atención sanitaria o experimentar una comunicación terapeuta-paciente de calidad puede tener beneficios terapéuticos (Benedetti et al., 2011), y en especial en estas pacientes cuyas dolencias no siempre han sido atendidas y que en muchos casos vieron demorado su diagnóstico en cuestión de años (Choy et al., 2010). Además, y a pesar de que hemos citado a las participantes de forma individual, ha sido inevitable que éstas estableciesen contacto y un vínculo entre ellas, sintiendo así un apoyo y una comprensión hacia su enfermedad de los que desafortunadamente en muchos casos se habían visto desprovistas. Estos factores podrían mediar la sintomatología anímica de las pacientes y verse así enmascarado el verdadero efecto de la tDCS.

En definitiva, los resultados fruto de la caracterización del funcionamiento cognitivo de las pacientes con fibromialgia de esta tesis sugieren que éstas muestran sólo sutilmente una peor ejecución en un dominio específico de la memoria de trabajo, al tiempo que manifiestan quejas cognitivas subjetivas generalizadas. A pesar de que estos resultados no arrojan evidencia de déficits cognitivos graves, sí permiten profundizar en las variables que influyen en la percepción subjetiva de disfunción cognitiva y su impacto funcional. Además, nuestros resultados no apoyan la efectividad de la neuromodulación a través de tDCS activa, en comparación con la estimulación simulada, para la sintomatología cognitiva y anímica en las pacientes con fibromialgia.

Limitaciones de los estudios

Al margen de la descripción de las limitaciones específicas de cada estudio, que se han incluido en los apartados correspondientes, se exponen a continuación las limitaciones más relevantes de los cuatro estudios que conforman este trabajo.

En primer lugar, y con relación a la muestra, estos estudios incluyeron únicamente participantes femeninas, a excepción del tercer estudio en

el que un 2.9% de la muestra estaba conformada por hombres. Debido a que la FM es mucho más prevalente en mujeres que en hombres, decidimos reclutar solamente mujeres con el fin de contar con una muestra más homogénea. De todas formas, se discute la posibilidad de que la FM presente características diferentes dependiendo del género (Häuser et al., 2011; Yunus, 2002), por lo que nuestros resultados deberían generalizarse con cautela.

Otra limitación de este trabajo relacionada con el reclutamiento de participantes es que, en los primeros estudios, contamos con unas muestras de tamaño modesto, aunque los grupos estaban bien equiparados. Esta limitación está presente en gran parte de la literatura relativa a la disfunción cognitiva en la fibromialgia, y la tuvimos presente a la hora de diseñar los estudios 3 y 4, en los que las muestras fueron especialmente amplias, favoreciendo la generabilidad de los resultados.

Por otra parte, los instrumentos empleados para evaluar tanto las variables clínicas como las quejas cognitivas subjetivas eran cuestionarios y autoinformes y, a pesar de ofrecer numerosas ventajas como practicidad y versatilidad en su administración, son susceptibles a baja objetividad, bajas correlaciones con medidas comportamentales y posible falta de motivación de las participantes a responder.

Otra de las limitaciones de estos trabajos es el posible efecto confundidor de la medicación. A pesar de que se les pidió a las participantes que no consumieran más fármacos de los necesarios, y que mantuvieran estable su pauta de consumo a lo largo de todo el ensayo en el caso del estudio de tratamiento con neuromodulación, por razones éticas no se les retiró la medicación prescrita. Aunque el tratamiento farmacológico pudo presentar efectos sobre el rendimiento cognitivo o la actividad cerebral, la interrupción del mismo podría provocar también alteraciones. En cualquier caso, las muestras de estos estudios fueron representativas de esta población clínica que, debido a la falta de efectividad de los tratamientos farmacológicos, a menudo se tratan con pautas inestables de combinaciones de medicamentos

Es posible que el número de estudios de tDCS con resultados negativos y fracasos de replicación se deban a que no se están teniendo en cuenta

diferencias interindividuales que pudiesen influir en el efecto de la estimulación. Hubiese sido interesante analizar posibles diferencias en respuesta al tratamiento de neuromodulación, y relacionar éstas con características clínicas y de mecanismos de modulación del dolor. No obstante, el tamaño de muestra y el número de brazos del ensayo clínico (4) no permitió la estratificación de pacientes.

Líneas de investigación futuras

Durante el desarrollo de estos estudios hemos considerado de especial interés abordar las siguientes cuestiones en el futuro:

- Consideramos que es necesario diseñar investigaciones en las que se incluya un número significativo de pacientes varones en la muestra, de forma que se pueda evaluar una posible diferencia en función del sexo en la caracterización cognitiva, o bien generalizar los resultados a toda la población clínica de fibromialgia y no exclusivamente a mujeres.
- Consideramos importante continuar la investigación sobre la atención selectiva a estímulos relacionados con los síntomas de la enfermedad en fibromialgia, y pensamos que sería de interés emplear estímulos dinámicos más largos y autorreferenciados, de forma que puedan suponer un mayor impacto sobre las pacientes.
- En la línea de nuestro trabajo sobre la caracterización cognitiva de estas pacientes, sería conveniente diseñar un estudio en el que se recojan todos los componentes de memoria de trabajo y funciones ejecutivas sobre una muestra más amplia y mixta de pacientes, y en la que se combinen pruebas neuropsicológicas con diferentes grados de exigencia, medidas autoinformadas y el estudio de la actividad electrofisiológica de las pacientes.
- También consideramos que la investigación se beneficiaría de explorar los efectos que la regulación de los síntomas relacionados con el estado de ánimo pueda tener sobre la discriminación subjetiva en las pacientes con fibromialgia,

explorando un abordaje de la sintomatología cognitiva desde el tratamiento de las variables mediadoras.

- Es de interés también diseñar más estudios en los que se exploren los potenciales efectos sinérgicos de la tDCS en adición a otras herramientas terapéuticas en el ámbito de la discognición, en comparación con los efectos de la estimulación como intervención única.
- Creemos que la inclusión de índices de evaluación sensorial cuantitativa, como la modulación condicionada al dolor o la sumación temporal, pueden ser valiosos a la hora de caracterizar a las pacientes y estudiar de la efectividad de la tDCS, aportando pistas sobre las variables que determinan la respuesta al tratamiento, y poder así avanzar en el diseño de tratamientos individualizados.

8. CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación permiten llegar a las siguientes conclusiones:

- Las pacientes con fibromialgia no muestran una atención preferente a estímulos con valencia negativa que interfiera en su capacidad de control inhibitorio, diferente a la observada en personas sanas.
- Las pacientes con fibromialgia no muestran una disfunción de memoria de trabajo a nivel global, pero manifiestan una peor ejecución en un subcomponente relacionado con la capacidad de manipular la información visoespacial mientras está almacenada temporalmente en la memoria de trabajo. Esta leve afectación cognitiva objetiva podría explicarse por variables asociadas con la enfermedad como la fatiga, la depresión y el dolor.
- Alrededor del 95% de las pacientes con fibromialgia manifiesta quejas cognitivas subjetivas. Esta percepción de disfunción cognitiva no se correlaciona con las medidas objetivas de la memoria de trabajo, si bien está mediada por los síntomas depresivos, el nivel de fatiga y un índice de masa corporal elevado. La percepción subjetiva de la disfunción cognitiva influye significativamente en el impacto funcional de la enfermedad sobre la calidad de vida de las pacientes.

- Un tratamiento de 15 sesiones de estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua sobre la corteza motora primaria, la corteza prefrontal dorsolateral o la corteza opérculo-insular no muestra efectos beneficiosos sobre los síntomas cognitivos de la fibromialgia o la sintomatología depresiva diferentes a los de una estimulación simulada.

9. CONCLUSIONS

The results of this research allow us to reach the following conclusions:

- Fibromyalgia patients do not show a preferential allocation of attentional resources to negatively valenced stimuli that could interfere with their inhibitory control ability different from that of healthy pain-free subjects.
- Fibromyalgia patients do not exhibit overall working memory dysfunction, although they manifest worse performance in a subcomponent related to the ability to manipulate visuospatial information while it is temporarily stored in the working memory. This mild objective cognitive impairment could be explained by disease-associated variables such as fatigue, depression and pain.
- About 95% of fibromyalgia patients report subjective cognitive complaints. This perception of cognitive dysfunction does not correlate with objective measures of working memory, but is mediated by depressive symptoms, fatigue level and an elevated body mass index.
- The subjective perception of cognitive dysfunction has a significant influence on the functional impact of the disease on patients' quality of life.
- A treatment of 15 sessions of transcranial direct current stimulation on the primary motor cortex, the dorsolateral prefrontal cortex or the operculo-insular cortex does not show

beneficial effects on the cognitive symptoms of fibromyalgia nor on mood symptomatology different from that of sham stimulation.

ANEXO I. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículos derivados de los estudios principales de esta tesis

Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, 6, e5907. Doi: 10.7717/peerj.5907

Empleado en Capítulo 4, Estudio 2: “**Caracterización cognitiva de la fibromialgia: funcionamiento en memoria de trabajo y quejas cognitivas**”.

Pidal-Miranda, M. participó en el diseño experimental, adquisición y análisis de datos; interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito original.

Índice de impacto (2020): 2,984

Cuartil (2020): Q2 en Multidisciplinary Sciences

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License (CC BY), y la revista *PeerJ* permite la reutilización del manuscrito final por parte de la autora como parte de esta tesis..

Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Pain expressions and inhibitory control in patients with fibromyalgia: behavioral and neural correlates. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 323. Doi: 10.3389/fnbeh.2018.00323

Empleado en Capítulo 3: Estudio 1. “**Sesgo atencional y control inhibitorio en pacientes con fibromialgia**”.

Pidal-Miranda, M participó en el diseño experimental, adquisición y análisis de datos, interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito original.

Índice de impacto (2020): 3,558

Cuartil (2020): Q1 en Behavioral Sciences

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License (CC BY), y la revista *Frontiers in behavioral neuroscience* permite la reutilización del manuscrito final por parte de la autora como parte de esta tesis.

Otros artículos derivados de los datos de esta tesis (por orden cronológico)

González-Villar, A. J., **Pidal-Miranda, M.**, Arias, M., Rodríguez-Salgado, D., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Electroencephalographic Evidence of Altered Top-Down Attentional Modulation in Fibromyalgia Patients During a Working Memory Task. *Brain topography*, 30(4), 539–547. doi: 10.1007/s10548-017-0561-3

Gerra MC, Carnevali D, Pedersen IS, Donnini C, Manfredini M, González-Villar A, Triñanes Y, **Pidal-Miranda M**, Arendt-Nielsen L, Carrillo-de-la-Peña MT. DNA methylation changes in genes involved in inflammation and depression in fibromyalgia: a pilot study. *Scand J Pain*. 2020 Dec 10;21(2):372-383. doi: 10.1515/sjpain-2020-0124. PMID: 34387961.

Samartin-Veiga, N., **Pidal-Miranda, M.**, González-Villar, A. J., Bradley, C., Garcia-Larrea, L., O'Brien, A. T., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2021). Transcranial direct current stimulation of three cortical targets is no more effective than placebo as treatment for fibromyalgia: a double-blind sham-controlled clinical trial. *Pain*. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002493

Gerra MC, González-Villar A, Arendt-Nielsen L, Søkilde Pedersen I, Triñanes Y, Donnini C, Manfredini M, Walther D, Moeller GL, **Pidal-Miranda M**, Romero-Yuste S, Arias-Gómez M, Carrillo-de-la-Peña MT. A family-based study to identify genetic biomarkers of fibromyalgia: consideration of patients' subgroups. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 May-Jun;39 Suppl 130(3):144-152. doi: 10.55563/clinexprheumatol/bq7x9n.

Gil-Ugidos, A., Rodríguez-Salgado, D., **Pidal-Miranda, M.**, Samartín-Veiga, N., Fernández-Prieto, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. Working memory performance, pain and associated clinical variables in women with fibromyalgia. *Frontiers in Psychology*, 4640.

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., **Pidal-Miranda, M.**, Vázquez-Millán, A., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2022). Active and sham transcranial direct current stimulation (tDCS) improved quality of life in female patients with fibromyalgia. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 10.1007/s11136-022-03106-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03106-1>

ANEXO II. PERMISOS PARA EL USO DE IMÁGENES NO PROPIAS



me	Universidade de Santiago de Compostela
Expected presentation date	2022-02-28

ADDITIONAL DETAILS

The requesting person / organization to appear on the license Marina Pidal Miranda

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Tender point locations for the 1990 classification criteria for fibromyalgia	Title of the article/chapter the portion is from	The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.
Editor of portion(s)	Wolfe, Frederick; Clauw, Daniel J.; Fitzcharles, Mary-Ann; Goldenberg, Don L.; Katz, Robert S.; Mease, Philip; Russell, Anthony S.; Russell, I. Jon; Winfield, John B.; Yunus, Muhammad B.	Author of portion(s)	Wolfe, Frederick; Clauw, Daniel J.; Fitzcharles, Mary-Ann; Goldenberg, Don L.; Katz, Robert S.; Mease, Philip; Russell, Anthony S.; Russell, I. Jon; Winfield, John B.; Yunus, Muhammad B.
Volume of serial or monograph	62		
Page or page range of portion	600-610	Publication date of portion	2010-05-01

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensor's responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified. Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain Licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rights holder identified on the Order Confirmation (the "Rights holder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.
2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rights holder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.
3. Scope of License; Limitations and Obligations.
 - 3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rights holder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set

Anexo II. Permisos para el uso de imágenes no propias

forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.

- 3.2. **General Payment Terms:** You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.
- 3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).
- 3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.
- 3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
- 3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.
4. **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.
5. **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed



Institution name	Universidade de Santiago de Compostela
Expected presentation date	2022-02-28

a

Anexo II. Permisos para el uso de imágenes no propias

the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.

6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.
7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.
8. Miscellaneous.
 - 8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.
 - 8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here: <https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy>
 - 8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
 - 8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.
 - 8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court. If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

MARINA PIDAL MIRANDA

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Marina Pidal Miranda
------------------------	-----	---	----------------------

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Ascending and descending pain pathways	Title of the article/chapter the portion is from	Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain.
Editor of portion(s)	McCarberg, Bill; Peppin, John	Author of portion(s)	McCarberg, Bill; Peppin, John
Volume of serial or monograph	20	Issue, if republishing an article from a serial	12
Page or page range of portion	2421-2437	Publication date of portion	2019-12-01

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rights holder identified on the Order Confirmation (the "Rights holder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.
2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rights holder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.
3. Scope of License; Limitations and Obligations.
 - 3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rights holder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.
 - 3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.
 - 3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by

Anexo II. Permisos para el uso de imágenes no propias

deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).

- 3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.
- 3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
- 3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.
4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.
5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.
6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.
7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of

MARINA PIDAL MIRANDA

less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

8. Miscellaneous.

- 8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.
- 8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:<https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy>
- 8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.
- 8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.
- 8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court. If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

Anexo II. Permisos para el uso de imágenes no propias



2-02-28

The requesting person / organization to appear on the license Marina Pidal Miranda

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Cortical and sub-cortical regions involved in pain perception, their inter-connectivity and ascending pathways. L	Title of the article/chapter the portion is from	Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease.
Editor of portion(s)	Apkarian, A. Vania; Bushnell, M. Catherine; Treede, Rolf-Detlef; Zubieta, Jon-Kar	Author of portion(s)	Apkarian, A. Vania; Bushnell, M. Catherine; Treede, Rolf-Detlef; Zubieta, Jon-Kar
Volume of serial or monograph	9	Publication date of portion	2005-08-01
Page or page range of portion	463-484		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified. Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rights holder identified on the Order Confirmation (the "Rights holder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.
2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rights holder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.
3. Scope of License; Limitations and Obligations.
 - 3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rights holder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.
 - 3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following



Anexo II. Permisos para el uso de imágenes no propias

terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.

- 3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).
- 3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.
- 3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.
- 3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.
4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.
5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.
6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL

MARINA PIDAL MIRANDA

OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

8. Miscellaneous.

8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.

8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here: <https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy>

8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court. If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

ANEXO III. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Índice de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score, SSS)

SS-Parte 1

Indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, utilizando las siguientes escalas, que se puntúan del 0 (leve) al 3 (grave):

1. Fatiga
0 = No ha sido un problema
1 = Leve , ocasional
2 = Moderada , presente casi siempre
3 = Grave, persistente, he tenido grandes problemas

2. Sueño no reparador
0 = No ha sido un problema
1 = Leve , intermitente
2 = Moderada , presente casi siempre
3 = Grave, persistente, grandes problemas

2. Trastornos Cognitivos
0 = No ha sido un problema
1 = Leve , intermitente
2 = Moderada , presente casi siempre
3 = Grave, persistente, grandes problemas

SS-Parte 2

Marque cada casilla que corresponda a un síntoma que ha sufrido durante la semana pasada.

Dolor muscular	Pitidos al respirar (sibilancias)
Síndrome de Colon Irritable	Fenómeno de Raynaud
Fatiga / agotamiento	Urticaria
Problemas de comprensión o memoria	Zumbidos en los oídos
Debilidad muscular	Vómitos
Dolor de cabeza	Acidez de estómago
Calambres en el abdomen	Aftas orales (úlceras)
Entumecimiento / hormigueos	Pérdida o cambios en el gusto
Mareo	Convulsiones
Insomnio	Ojo seco
Depresión	Respiración entrecortada
Estreñimiento	Pérdida de apetito
Dolor en la parte alta del abdomen	Erupciones / Rash
Nauseas	Intolerancia al sol
Ansiedad	Trastornos auditivos
Dolor torácico	Moretones frecuentes (hematomas)
Visión borrosa	Caída del cabello
Diarrea	Micción frecuente
Boca seca	Micción dolorosa
Picores	Espasmos vesicales

Escala de dolor generalizado

(Widespread Pain Index, WPI)

Ponga una cruz sobre cada área en la que ha sentido dolor durante la semana pasada, teniendo en cuenta que no debe incluir dolores producidos por otras enfermedades que sepa que sufre (artritis, lupus, artrosis, tendinitis, etc.):

<input type="checkbox"/>	Cintura Escapular Izquierda	<input type="checkbox"/>	Pierna Inferior Izquierda
<input type="checkbox"/>	Cintura Escapular Derecha	<input type="checkbox"/>	Pierna Inferior Derecha
<input type="checkbox"/>	Brazo Superior Izquierdo	<input type="checkbox"/>	Mandíbula Izquierda
<input type="checkbox"/>	Brazo Superior Derecho	<input type="checkbox"/>	Mandíbula Derecha
<input type="checkbox"/>	Brazo Inferior Izquierdo	<input type="checkbox"/>	Pecho (Tórax)
<input type="checkbox"/>	Brazo Inferior Derecho	<input type="checkbox"/>	Abdómen
<input type="checkbox"/>	Nalga Izquierda	<input type="checkbox"/>	Cuello
<input type="checkbox"/>	Nalga Derecha	<input type="checkbox"/>	Espalda Superior
<input type="checkbox"/>	Pierna Superior Izquierda	<input type="checkbox"/>	Espalda Inferior
<input type="checkbox"/>	Pierna Superior Derecha		

Cuente el número de áreas que ha marcado y anótelos aquí: _____

Observará que el valor WPI oscila entre 0 y 19.

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ)

Rodee con un círculo el número que mejor describa cómo se encontró durante la ÚLTIMASEMANA. Sin no tiene costumbre de realizar alguna actividad, tache la pregunta.

1. ¿Ha sido usted capaz de...

	Siempre	La mayoría de las veces	En ocasiones	Nunca
a. ¿Hacer la compra?	0	1	2	3
b. ¿Hacer la colada con lavadora?	0	1	2	3
c. ¿Preparar la comida?	0	1	2	3
d. ¿Lavar a mano los platos y los cacharros de cocina?	0	1	2	3
e. ¿Pasar la fregona, la mopa o la aspiradora?	0	1	2	3
f. ¿Hacer las camas?	0	1	2	3
g. ¿Caminar varias manzanas?	0	1	2	3
h. ¿Visitar a amigos o parientes?	0	1	2	3
i. ¿Subir escaleras?	0	1	2	3
j. ¿Utilizar transporte público?	0	1	2	3

2. ¿Cuántos días de la última semana se sintió bien?

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

3. ¿Cuántos días de la última semana no pudo hacer su trabajo habitual, incluido el doméstico, por causa de la fibromialgia?

0	1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---	---

Rodee con un círculo en número que mejor indique cómo se sintió en general durante la ÚLTIMA SEMANA (siendo 0= ningún problema y 10= grado de afectación máximo).

4. En su trabajo habitual, incluido el doméstico, ¿hasta qué punto el dolor y otros síntomas de la fibromialgia dificultaron su capacidad para trabajar?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. ¿Cómo ha sido de fuerte el dolor?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. ¿Cómo se ha encontrado de cansada/o?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. ¿Cómo se ha sentido al levantarse por las mañanas?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. ¿Cómo se ha notado de rígida/o o agarrotada/o?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9. ¿Cómo se ha notado de nerviosa/o, tensa/o o angustiada/o?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. ¿Cómo se ha sentido de deprimida/o o triste?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia Revisado
(Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ-R)

Spanish version of Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR)

1.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una X en la casilla que mejor indique la dificultad con la que ha realizado cada una de las siguientes actividades a causa de la fibromialgia durante la última semana (o la última vez que lo realizó).

DIFICULTAD			
a) Peinarse	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
b) Caminar 20 minutos sin necesidad de pararse	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
c) Preparar la comida	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
d) Barrer, fregar o pasar la aspiradora	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
e) Levantar y transportar una bolsa de la compra llena	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
f) Subir escaleras	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
g) Cambiar la ropa de la cama	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
h) Estar sentada en una silla durante 45 minutos	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima
i) Hacer la compra	Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máxima

2.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una X en la casilla que mejor indique la influencia global que ha ejercido su fibromialgia en los últimos 7 días

a) La fibromialgia me impidió hacer lo que tenía proyectado esta semana	Nunca	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Siempre
b) Los síntomas de mi fibromialgia me superaron totalmente (me abruman).	Nunca	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Siempre

3.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la intensidad de los síntomas de su fibromialgia durante los últimos 7 días**

a) Dolor	Ningún dolor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dolor insoportable
b) Energía	Muchísima energía	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ninguna energía
c) Rigidez	Ninguna rigidez	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Rigidez intensa
d) Calidad del sueño	Me levanto descansada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Me levanto muy cansada
e) Depresión	Nada deprimida	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Muy deprimida
f) Problemas de memoria	Buena memoria	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Muy mala memoria
g) Ansiedad	Nada ansiosa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Muy ansiosa
h) (Hiper)Sensibilidad al tacto	Ninguno	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Muchísimo
i) Problemas de equilibrio	Ninguno	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Severos
j) Grado de sensibilidad al ruido intenso, la luz brillante, los olores, el frío	Ninguna sensibilidad	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Mucha sensibilidad

Escalas analógico-visuales (EVA)

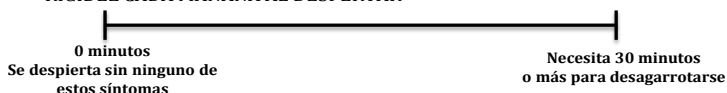
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente la INTENSIDAD DEL DOLOR que ha sufrido DURANTE EL ÚLTIMO MES.



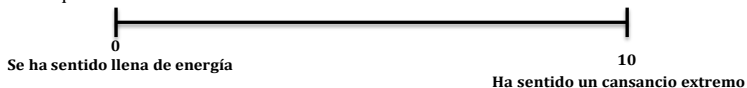
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente su ESTADO DE SALUD durante el ÚLTIMO MES.



Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente el TIEMPO QUE USTED TARDA EN DEJAR DE SENTIR ENTUMECIMIENTO, AGARROTAMIENTO O RIGIDEZ CADA MAÑANA AL DESPERTAR



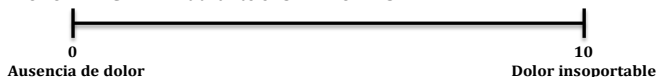
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente el GRADO DE FATIGA que ha sentido DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA



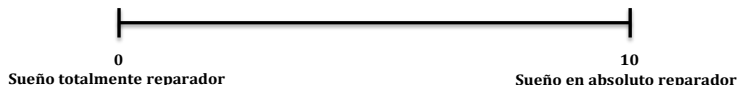
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente su ESTADO DE ÁNIMO durante el ÚLTIMO MES.



Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente la intensidad de su DOLOR DE CABEZA durante el ÚLTIMO MES.



Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor indique la CALIDAD DE SU SUEÑO durante el ÚLTIMO MES.



Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Cotidiana
(Memory Failures of Everyday Questionnaire; MFE)

¿TIENE USTED
PROBLEMAS DE MEMORIA? No Sí

INSTRUCCIONES

A continuación hay una lista de 30 fallos de la memoria que pueden ocurrir en la vida cotidiana. Marque en la opción que mejor le represente. Señale con una X sobre la casilla NUNCA O CASI NUNCA si cree que esa afirmación no es correcta sobre usted; POCAS VECES si es algo que le ha pasado, pero en contadas ocasiones; A VECES SÍ Y A VECES NO, si le sucede o no le sucede con la misma frecuencia; MUCHAS VECES si es algo que le pasa a menudo; y SIEMPRE O CASI SIEMPRE si la afirmación representa algo muy habitual en usted.

POR FAVOR, RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS.

		NUNCA O CASI NUNCA	POCAS VECES	A VECES SÍ Y A VECES NO	MUCHAS VECES	SIEMPRE O CASI SIEMPRE
1	Los fallos de mi memoria me causan problemas en la vida cotidiana					
2	Olvido dónde he puesto alguna cosa. Pierdo cosas por casa					
3	Olvido lugares en los que otros me dicen que he estado antes					
4	Tengo dificultades para seguir una historia por televisión					
5	No me adapto a los cambios en mis actividades diarias. Sigo por error antiguas rutinas					
6	Tengo que volver a comprobar si he hecho alguna cosa que tenía la intención de hacer					
7	Olvido cuándo ocurrieron algunas cosas					
8	Olvido llevar conmigo objetos que necesito (llaves, gafas, monedero...) o me los dejo y tengo que volver a buscarlos					
9	Olvido algo que me dijeron ayer o hace pocos días					
10	Empiezo a leer algo sin darme cuenta de que ya lo había leído antes					
11	Divago en las conversaciones y me dejo llevar hacia temas sin importancia					

MARINA PIDAL MIRANDA

		NUNCA O CASI NUNCA	POCAS VECES	A VECES SÍ Y A VECES NO	MUCHAS VECES	SIEMPRE O CASI SIEMPRE
12	No reconozco a parientes o amigos cuando me cruzo con ellos por la calle					
13	Tengo dificultades para aprender nuevas habilidades o destrezas					
14	Tengo una palabra "en la punta de la lengua". Sé lo que quiero decir pero no encuentro la expresión adecuada					
15	Olvido cosas que quería hacer o que había planeado hacer. Se me olvidan las citas					
16	Olvido detalles de lo que hice o me ocurrió el día anterior					
17	Olvido el tema de una conversación o tengo que preguntar: ¿de qué estábamos hablando?					
18	Pierdo el hilo cuando leo un periódico, una revista o un libro y tengo que volver a empezar					
19	Olvido dar recados importantes a la gente					
20	Olvido detalles sobre mi mismo (mi edad, mi teléfono...)					
21	Mezclo o confundo detalles de cosas que me han contado otras personas					
22	Olvido anécdotas o chistes que me han contado anteriormente					
23	Olvido detalles de cosas que hago habitualmente (lo que tengo que hacer o la hora a la que debo hacerlo)					
24	Olvido caras de personas famosas que veo con frecuencia por televisión o en fotografías					
25	Olvido dónde guardo las cosas o las busco sitios equivocados					
26	Me pierdo o sigo una dirección errónea en viajes, paseos o edificios en los que he estado antes					
27	Hago algo dos veces por error cuando sólo había que hacerlo una (p.e. echar sal en la comida)					
28	Repito a alguien lo que acabo de contarle o le hago dos veces la misma pregunta					
29	Olvido cómo se usa un objeto o aparato nuevo aunque ya lo hubiera usado antes					
30	Olvido el nombre de personas conocidas					

Cuestionario de Síntomas de la Fibromialgia (Fibromyalgia Survey Questionnaire, FSQ)

I. Usando la escala que se indica a continuación, indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, colocando una X en la casilla correspondiente:

0. No ha sido un problema.
 1. Problemas ligeros o leves, presentes ocasionalmente.
 2. Problemas moderados, presentes a menudo.
 3. Problemas severos o graves, presentes continuamente.

Cansancio/fatiga:..... 0 1 2 3

Problemas de atención, concentración o memoria: 0 1 2 3

Despertar por la mañana con la sensación de no haber descansado: 0 1 2 3

II. ¿Ha tenido molestias a causa de alguno de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses?

Dolor abdominal o retortijones:..... SI NO

Depresión:..... SI NO

Dolor de cabeza:..... SI NO

III. Por favor, indique si ha tenido dolor o molestia en los últimos 7 días en cada una de las áreas que se indican a continuación. Marque una X en la casilla correspondiente, asegurándose de que marca el lado del cuerpo (izquierdo o derecho) correspondiente.

<input type="checkbox"/> Hombro izquierdo.	<input type="checkbox"/> Parte superior de la pierna izquierda.	<input type="checkbox"/> Parte superior de la espalda.
<input type="checkbox"/> Hombro derecho.	<input type="checkbox"/> Parte superior de la pierna derecha.	<input type="checkbox"/> Parte inferior de la espalda.
<input type="checkbox"/> Lado izquierdo de la cadera.	<input type="checkbox"/> Parte inferior de la pierna izquierda.	<input type="checkbox"/> Cuello.
<input type="checkbox"/> Lado derecho de la cadera.	<input type="checkbox"/> Parte inferior de la pierna derecha.	<input type="checkbox"/> Sin dolor en todas esas áreas.
<input type="checkbox"/> Parte superior del brazo izquierdo.	<input type="checkbox"/> Lado izquierdo de la mandíbula.	
<input type="checkbox"/> Parte superior del brazo derecho.	<input type="checkbox"/> Lado derecho de la mandíbula.	
<input type="checkbox"/> Parte inferior del brazo izquierdo	<input type="checkbox"/> Pecho.	
<input type="checkbox"/> Parte inferior del brazo derecho.	<input type="checkbox"/> Abdomen.	

IV. En conjunto, ¿los síntomas señalados en los apartados **I**, **II** y **III** han estado presentes durante al menos 3 meses? SI NO

Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido DURANTE ESTA ÚLTIMA SEMANA, INCLUIDO EL DÍA DE HOY. Rodee con un círculo en número que está a la izquierda de la afirmación que ha elegido. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márquela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.

1. 0 No me siento triste.
 - 1 Me siento triste.
 - 2 Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.
 - 3 Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.
2. 0 No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.
 - 1 Me siento desanimado respecto al futuro.
 - 2 Siento que no tengo que esperar nada.
 - 3 Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.
3. 0 No me siento fracasado.
 - 1 Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
 - 2 Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.
 - 3 Me siento una persona totalmente fracasada.
4. 0 Las cosas me satisfacen tanto como antes.
 - 1 No disfruto de las cosas tanto como antes.
 - 2 Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.
 - 3 Estoy insatisfecho o aburrido de todo.
5. 0 No me siento especialmente culpable.
 - 1 Me siento culpable en bastantes ocasiones.
 - 2 Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.
 - 3 Me siento culpable constantemente.
6. 0 No creo que esté siendo castigado.
 - 1 Siento que quizá pueda ser castigado.
 - 2 Espero ser castigado.
 - 3 Siento que estoy siendo castigado.
7. 0 No estoy decepcionado de mí mismo.
 - 1 Estoy decepcionado de mí mismo.
 - 2 Me avergüenzo de mí mismo.
 - 3 Me detesto.
8. 0 No me considero peor que cualquier otro.
 - 1 Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.
 - 2 Continúa me culpo por mis faltas.
 - 3 Me culpo por todo lo malo que sucede.
9. 0 No tengo ningún pensamiento de suicidio.
 - 1 A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.
 - 2 Desearía suicidarme.
 - 3 Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
10. 0 No lloro más de lo que solía.
 - 1 Ahora lloro más que antes.
 - 2 Lloro continuamente.
 - 3 Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo incluso aunque quiera.
11. 0 No estoy más irritado de lo normal en mí.
 - 1 Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
 - 2 Me siento irritado continuamente.
 - 3 No me irrito en absoluto por las cosas que antes solían irritarme.
12. 0 No he perdido el interés por los demás.
 - 1 Estoy menos interesado en los demás que antes.
 - 2 He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.
 - 3 He perdido todo interés por los demás.
13. 0 Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.
 - 1 Evito tomar decisiones más que antes.
 - 2 Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
 - 3 Ya me es imposible tomar decisiones.
14. 0 No creo tener peor aspecto que antes.
 - 1 Me temo que ahora parezca más viejo o poco atractivo.
 - 2 Siento que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo.
 - 3 Creo que tengo un aspecto horrible.
15. 0 Trabajo igual que antes.
 - 1 Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.
 - 2 Tengo que obligarme mucho para hacer todo.
 - 3 No puedo hacer nada en absoluto.
16. 0 Duermo tan bien como siempre.
 - 1 No duermo tan bien como antes.
 - 2 Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.
 - 3 Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.
17. 0 No me siento más cansado de lo normal.
 - 1 Me canso más que antes.
 - 2 Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
 - 3 Estoy demasiado cansado para hacer nada.
18. 0 Mi apetito no ha disminuido.
 - 1 No tengo tan buen apetito como antes.
 - 2 Ahora tengo mucho menos apetito.
 - 3 He perdido completamente el apetito.
19. 0 Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.
 - 1 He perdido más de 2 kilos.
 - 2 He perdido más de 4 kilos.
 - 3 He perdido más de 7 kilos.
- 19b. Estoy bajo dieta para adelgazar: SI NO
20. 0 No estoy más preocupado por mi salud que lo normal.
 - 1 Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago, o estreñimiento.
 - 2 Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.
 - 3 Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en otra cosa.
21. 0 No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
 - 1 Estoy menos interesado por el sexo que antes.
 - 2 Estoy mucho menos interesado por el sexo.
 - 3 He perdido totalmente mi interés por el sexo.

Versión española de la Escala de Catastrofización ante el Dolor
(*Pain Catastrophizing Scale, PCS*)

SITUACIÓN DE DOLOR	NUNCA	RARA VEZ	ALGUNAS VECES	MUCHAS VECES	SIEMPRE
1. Me preocupo sobre si el dolor se acabará.	0	1	2	3	4
2. Siento que ya no puedo continuar debido al dolor.	0	1	2	3	4
3. El dolor es muy fuerte y creo que nunca va a mejorar.	0	1	2	3	4
4. El dolor es muy desagradable y siento que me supera.	0	1	2	3	4
5. Siento que no aguanto más el dolor.	0	1	2	3	4
6. Tengo miedo de que el dolor pueda ir en aumento.	0	1	2	3	4
7. Me vienen a la memoria experiencias dolorosas anteriores.	0	1	2	3	4
8. Deseo con muchas ganas que el dolor desaparezca.	0	1	2	3	4
9. No paro de pensar en el dolor.	0	1	2	3	4
10. Estoy centrado en cuanto me duele.	0	1	2	3	4
11. Pienso en que lo quiero es que me deje de doler.	0	1	2	3	4
12. No puedo hacer nada para disminuir la intensidad del dolor.	0	1	2	3	4
13. Me pregunto si me podría pasar algo grave.	0	1	2	3	4

Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh

(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)

Las siguientes cuestiones hacen referencia a sus hábitos de sueño sólo durante el último mes. Sus respuestas deben reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes. Por favor conteste a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solía acostarse por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) le ha costado quedarse dormido después de acostarse por las noches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real ha mantenido por las noches? (puede ser diferente del número de horas que estuvo acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, seleccionar la respuesta más adecuada a su situación. Por favor conteste todas las preguntas.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de...?

- (a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

- (b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

- (c) tener que ir al baño

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

- (d) no poder respirar adecuadamente

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

- (e) tos o ronquidos

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

- (f) sensación de frío

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(g) sensación de calor

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(h) pesadillas

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(i) sentir dolor

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____

¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificaría, en general, la calidad de su sueño?

Bastante buena
 Buena
 Mala
 Bastante mala

7. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuvo que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

No las he necesitado durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuvo dificultad para mantenerse despierto mientras conducía, comía o desarrollaba alguna actividad social?

No me ha ocurrido durante el último mes Menos de una vez a la semana Una o dos veces a la semana Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para usted el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

No ha resultado problemático en absoluto
 Sólo ligeramente problemático
 Moderadamente problemático
 Muy problemático

ANEXO IV. DOCUMENTOS DE CONSENTIMIENTO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO:BIOMARCADORES DE FIBROMIALGIA (FM): PERFIL GENÉTICO, MECANISMOS ENDÓGENOS DE ANALGESIA Y PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS DOLOROSOS Y EMOCIONALES EN PACIENTES FM.

Eu,

- Lin a folla de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar cos investigadores, e facer todas as preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folla de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

Respecto á conservación e utilización futura dos datos e/ou mostras detallada na folla de información ao participante

- NON accedo que os meus datos e/ou mostras sexan conservados unha vez terminado o presente estudo
- Accedo que os meus datos e/ou mostras se conserven unha vez terminado o estudo, sempre e cando sexa imposible, mesmo para os investigadores, identificados por ningún medio (ANONIMIZADA)
- Si accedo que os datos e/ou mostras se conserven para usos posteriores en liñas de investigación relacionadas coa presente, e nas condicións mencionadas (CODIFICADA), formando parte da colección C.0001360 cuxa finalidade é investigación xenética de enfermidades neurolóxicas

En canto aos resultados das probas realizadas,

- DESEXO coñecer os resultados das miñas probas
- NON DESEXO coñecer os resultados das miñas probas

O/a participante,

O/a investigador/a,

Asdo.:
Data:

Asdo.:
Data: [

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: EFICACIA DA ESTIMULACIÓN CEREBRAL NON INVASIVA EN PACIENTES CON FIBROMIALXIA: COMPARACIÓN DOS EFECTOS CLÍNICOS DE TRES DIANAS CORTICAIS.

Eu,Código F _____

- Lin a folia de información ao participante do estudo arriba mencionado que se me entregou, puiden conversar cos investigadores, e facer todas as preguntas sobre o estudo necesarias para comprender as súas condicións e considero que recibín suficiente información sobre o estudo.
- Comprendo que a miña participación é voluntaria, e que podoo retirarme do estudo cando queira, sen ter que dar explicacións e sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.
- Accedo a que se utilicen os meus datos nas condicións detalladas na folia de información ao participante.
- Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

Non teño:

- Historia previa de ataques convulsivos.
- Historial de epilepsia na familia directa.
- Posibilidade de estar embarazada.
- Implantes metálicos na cabeza.
- Marcapasos.

Respecto á **conservación e utilización futura dos datos** detallada na folia de información ó participante, seleccione unha das seguintes opcións:

- NON** accedo que os meus datos e sexan conservados unha vez terminado o presente estudo.
 - Accedo que os meus datos e se conserven unha vez terminado o estudo, sempre e cando sexa imposible, mesmo para os investigadores, identificalos por ningún medio (**ANONIMIZADA**).
 - SI** accedo que os datos se conserven para usos posteriores en liñas de investigación relacionadas coa presente, e nas condicións mencionadas (**CODIFICADA**), cuxa finalidade é a investigación da fibromialxia.
- Comprendo que a efectividade deste tratamento, e por lo tanto a validez deste estudio, depende de que se cumpran os seguintes puntos:
- Adherencia ó tratamento durante 3 semanas. É dicir, asistencia a todas as sesións programadas, incluídas as de avaliación unha vez finalizado o tratamento.
 - Compromiso de manter o seu tratamento farmacolóxico actual durante as 3 semanas que dura esta intervención.
 - Compromiso de informar verazmente dos efectos do tratamento nas sesións de avaliación.

O/a participante, O/a investigador/a,

Lugar e data:

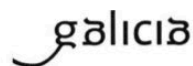
Sinatura:

ANEXO V. DICTÁMENES DEL COMITÉ DE ÉTICA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881542726 - Fax: 881542728
www.sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 27/11/2014 el estudio:

Título: Biomarcadores de fibromialgia (FM): perfil genético, mecanismos endógenos de analgesia y procesamiento cerebral de estímulos dolorosos y emocionales en pacientes FM

Promotor: USC

Código de Registro: 2013/582

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
USC (Facultade de Psicoloxía)	Mª Teresa Carrillo de la Peña



Y HACE CONSTAR QUE:

1. El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
1. El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
2. La composición actual del CAEIG es:

Manuel Portela Romero. (Presidente). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.

Paula M^a López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.

Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.

Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.

Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.

Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.

José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.

José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.

M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería

Marta Gil Pérez. Licenciada en Derecho. Miembro externo

Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria

Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.

Susana María Romero Yuste. Médico Especialista en Reumatología.

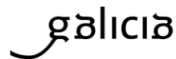
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.

En Santiago de Compostela, a 02 de diciembre de 2014


Paula M. López Vázquez



Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Guillermo José Prada Ramallal, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 20 de abril de 2017 el estudio:

Título: Estimulación no invasiva del córtex opérculo-insular para el control del dolor: un estudio en pacientes con fibromialgia (Fm) y voluntarios sanos

Versión Enmienda: modificación abril 2017

Tipo de estudio:Outros

Promotor: María Teresa Carrillo De la Peña

Código del Promotor:

Código de Registro: 2014/488

Y que este Comité acepta de conformidad con sus procedimientos normalizados de trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, que dicha enmienda sea incorporada al estudio de investigación mencionado.

En Santiago de Compostela, a 26 de abril 2017.

El Secretario del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,



Firmado digitalmente por: guillermo.jose.prada.ramallal@sergas.es
Fecha: 2017.04.28 09:00:13 +02'00'

Guillermo José Prada Ramallal

Guillermo José Prada Ramallal, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes (RD 1090/2015 de ensayos clínicos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

- **Juan Manuel Vázquez Lago (Presidente)**. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Pilar Rodríguez Ledo (Vicepresidenta)**. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Guillermo José Prada Ramallal (Secretario)**. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Ramón Domínguez.
- **Lorenzo Armenteros del Olmo (Vicesecretario)**. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Francisco Campos Pérez**. Biólogo. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Rosana Castelo Domínguez**. Farmacéutica Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Daniel De La Iglesia García**. Médico especialista en Digestivo. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Ricardo García Martínez**. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Jaime Gulín Dávila**. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Victor Herrán Carreira**. Paciente. ADIL-Asociación de Diabéticos Lucense.
- **María Jesús Lamas Díaz**. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Carlos Rodríguez Moreno**. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Rafael Carlos Vidal Pérez**. Médico especialista en Cardiología. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **María Jesús Wandosell Picatoste**. Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador, en Santiago de Compostela, a 26 de abril de 2017.

El Secretario del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,



Firmado digitalmente por: guillermo.jose.prada.ramallal@sergas.es
Fecha: 2017.04.28 09:00:19 +02'00'

ANEXO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ablin, J. N., & Shoenfeld, Y. (Eds.). (2021). *Fibromyalgia Syndrome*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-78638-0>

Ablin, J. N., & Wolfe, F. (2017). A Comparative Evaluation of the 2011 and 2016 Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *44*(8), 1271-1276. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170095>

Akdoğan, S., Ayhan, F. F., Yıldırım, Ş., & Borman, P. (2013). Impact of Fatigue on Cognitive Functioning among Premenopausal Women with Fibromyalgia Syndrome and Rheumatoid Arthritis: The Controlled Study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *21*(2), 135-146. <https://doi.org/10.3109/10582452.2013.806977>

Aldrich, S., Eccleston, C., & Crombez, G. (2000). Worrying about chronic pain: Vigilance to threat and misdirected problem solving. *Behaviour research and therapy*, *38*(5), 457-470.

Alegret, M., Rodríguez, O., Espinosa, A., Ortega, G., Sanabria, A., Valero, S., Hernández, I., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Abdelnour, C., Mauleón, A., Gailhajanet, A., Martín, E., Tárraga, L., Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Ruíz, A., & Boada, M. (2015). Concordance between Subjective and Objective Memory Impairment in Volunteer Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(4), 1109-1117. <https://doi.org/10.3233/JAD-150594>

Alonso, C., Loevinger, B. L., Muller, D., & Coe, C. L. (2004). Menstrual cycle influences on pain and emotion in women with fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *57*(5), 451-458. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.05.003>

Ambrose, K. R., Gracely, R. H., & Glass, J. M. (2012). Fibromyalgia dyscognition: Concepts and issues. *Reumatismo*, *64*(4), 206-215.

Andersson, G., & Haldrup, D. (2003). Personalized pain words and Stroop interference in chronic pain patients. *European Journal of Pain*, *7*(5), 431-438.

Anjum, I., Fayyaz, M., Wajid, A., Sohail, W., & Ali, A. (s. f.). Does Obesity Increase the Risk of Dementia: A Literature Review. *Cureus*, 10(5), e2660. <https://doi.org/10.7759/cureus.2660>

Antonenko, D., Hayek, D., Netzband, J., Grittner, U., & Flöel, A. (2019). TDCS-induced episodic memory enhancement and its association with functional network coupling in older adults. *Scientific Reports*, 9(1), 2273. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38630-7>

Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology*, 87(2), 81-97.

Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9(4), 463-484. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>

Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M.-A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., & Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 20(6), 611-628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>

Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient Perspectives on the Impact of Fibromyalgia. *Patient education and counseling*, 73(1), 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>

Asmundson, G. J., Carleton, R. N., & Ekong, J. (2005). Dot-probe evaluation of selective attentional processing of pain cues in patients with chronic headaches. *Pain*, 114(1-2), 250-256.

Asmundson, G. J., Kuperos, J. L., & Norton, G. R. (1997). Do patients with chronic pain selectively attend to pain-related information?: Preliminary evidence for the mediating role of fear. *Pain*, 72(1-2), 27-32.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.

Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). *Working memory: The multiple-component model*.

Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: Depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(5), 344-350.

Barbey, A. K., Colom, R., Solomon, J., Krueger, F., Forbes, C., & Grafman, J. (2012). An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain*, *135*(4), 1154-1164.

Barch, D. M., Carter, C. S., MacDonald III, A. W., Braver, T. S., & Cohen, J. D. (2003). Context-processing deficits in schizophrenia: Diagnostic specificity, 4-week course, and relationships to clinical symptoms. *Journal of abnormal psychology*, *112*(1), 132.

Bar-On Kalfon, T., Gal, G., Shorer, R., & Ablin, J. N. (2016). Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of Psychosomatic Research*, *87*, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.06.004>

Baune, B. T., & Malhi, G. S. (2015). A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *17*, 41-55.

Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K., & others. (1996). Manual for the beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation*, *1*, 82.

Beck, J. G., Freeman, J. B., Shipherd, J. C., Hamblen, J. L., & Lackner, J. M. (2001). Specificity of Stroop interference in patients with pain and PTSD. *Journal of abnormal psychology*, *110*(4), 536.

Bell, T., Trost, Z., Buelow, M. T., Clay, O., Younger, J., Moore, D., & Crowe, M. (2018). Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *40*(7), 698-714. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1422699>

Benedict, R. H., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, *19*(10), 860-871.

Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). How placebos change the

patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339-354.

Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (2009). The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis research & therapy*, 11(4), 1-14.

Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders*, 8(1), 1-11.

Berryhill, M. E., & Martin, D. (2018). Cognitive Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Healthy and Clinical Populations: An Overview. *The Journal of ECT*, 34(3), e25-e35. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000534>

Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, J. K., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, L. G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis: *Pain*, 154(8), 1181-1196. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.002>

Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, K. J., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. L. (2014). Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clinical Psychology Review*, 34(7), 563-579. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.08.003>

Bertolucci, P. H. F., & Oliveira, F. F. (2013). Cognitive Impairment in Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(7). <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0344-9>

Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *The Journal of physiology*, 557(1), 175-190.

Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1962). Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents. *Nature*, 196(4854), 584-585.

Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1964). Relation between the size and form of potentials evoked by sensory stimulation

and the background electrical activity in the cerebral cortex of the rat. *The Journal of physiology*, 171(1), 1-25.

Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249-254. <https://doi.org/10.1017/S1461145707007833>

Bolwijn, P. H., van Santen-Hoeufft, M. H., Baars, H. M., Kaplan, C. D., & van der Linden, S. (1996). The social network characteristics of fibromyalgia patients compared with healthy controls. *Arthritis Care and Research: The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, 9(1), 18-26. <https://doi.org/10.1002/art.1790090106>

Bourne, S., Machado, A. G., & Nagel, S. J. (2014). Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurgery Clinics of North America*, 25(4), 629-638. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2014.06.001>

Brietzke, A. P., Antunes, L. C., Carvalho, F., Elkifury, J., Gasparin, A., Sanches, P. R. S., da Silva Junior, D. P., Dussán-Sarria, J. A., Souza, A., da Silva Torres, I. L., Fregni, F., & MD, W. C. (2019). Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia. *Medicine*, 98(3), e13477. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013477>

Brighina, F., Curatolo, M., Cosentino, G., De Tommaso, M., Battaglia, G., Sarzi-Puttini, P. C., Guggino, G., & Fierro, B. (2019). Brain Modulation by Electric Currents in Fibromyalgia: A Structured Review on Non-invasive Approach With Transcranial Electrical Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2019.00040>

Brigola, A. G., Manzini, C. S. S., Oliveira, G. B. S., Ottaviani, A. C., Sako, M. P., & Vale, F. A. C. (2015). Subjective memory complaints associated with depression and cognitive impairment in the elderly: A systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(1), 51-57. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000009>

- Broadbent, P., Lioffi, C., & Schoth, D. E. (2021). Attentional bias to somatosensory stimuli in chronic pain patients: A systematic review and meta-analysis. *PAIN*, *162*(2), 332-352. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002040>
- Buhle, J., & Wager, T. D. (2010). Does meditation training lead to enduring changes in the anticipation and experience of pain? *Pain*, *150*(3), 382-383.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: Development and validation. *The Journal of Rheumatology*, *18*(5), 728-733.
- Burmester, B., Leathem, J., & Merrick, P. (2016). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychology Review*, *26*(4), 376-393. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>
- Bushnell, M. C., Duncan, G. H., Hofbauer, R. K., Ha, B., Chen, J.-I., & Carrier, B. (1999). Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *96*(14), 7705-7709.
- Buskila, D., Sarzi-Puttini, P., & Ablin, J. N. (2007). *The genetics of fibromyalgia syndrome*.
- Buyse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, *28*(2), 193-213.
- Campayo, J. G., Rodero, B., Alda, M., Sobradie, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Medicina clínica*, *131*(13), 487-492.
- Carmona, L., Gabriel, R., Ballina, J., & Laffon, A. (2001). Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. *Revista Española de Reumatología*, *28*(1), 18-25.

Yuste, S., Gómez-Perretta, C., Arias, M., & Wolfe, F. (2015). Convergence between the 1990 and 2010 ACR diagnostic criteria and validation of the Spanish version of the Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ). *Rheumatology International*, *35*(1), 141-151. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3074-3>

Carvalho, L. S. C., Correa, H., Silva, G. C., Campos, F. S., Baião, F. R., Ribeiro, L. S., Faria, A. M., & D'Avila Reis, D. (2008). May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? *Clinical & Experimental Immunology*, *154*(3), 346-352.

Castel, A., Cascón, R., Salvat, M., Sala, J., Padrol, A., Pérez, M., & Rull, M. (2008). Rendimiento cognitivo y percepción de problemas de memoria en pacientes con dolor crónico: Con fibromialgia versus sin fibromialgia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, *15*(6), 358-370.

Castel, A., Cascón-Pereira, R., & Boada, S. (2021). Memory complaints and cognitive performance in fibromyalgia and chronic pain: The key role of depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, *62*(3), 328-338. <https://doi.org/10.1111/sjop.12706>

Ceko, M., Bushnell, M. C., & Gracely, R. H. (2012). Neurobiology Underlying Fibromyalgia Symptoms. *Pain Research and Treatment*, *2012*. <https://doi.org/10.1155/2012/585419>

Chantal Villemure, M. C. B. (2002). Cognitive modulation of pain: How do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, *95*(3), 195-199. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6)

Chaturvedi, R., Kulandaivelan, S., Malik, M., & Joshi, S. (2018). Effect of transcranial direct current stimulation (TDCS) on pain in fibromyalgia-systematic review based on Prisma guidelines. *pain*, *10*(11), 12.

Cherry, B. J., Weiss, J., Barakat, B. K., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2009). Physical Performance as a Predictor of Attention and Processing Speed in Fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *90*(12), 2066-2073.

<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.07.011>

Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2014). Cognitive Performance in Women Aged 50 Years and Older With and Without Fibromyalgia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(2), 199-208. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs122>

Chin, J., Oh, K. J., Seo, S. W., & Na, D. L. (2014). Are depressive symptomatology and self-focused attention associated with subjective memory impairment in older adults? *International Psychogeriatrics*, 26(4), 573-580.

Choy, E., Perrot, S., Leon, T., Kaplan, J., Petersel, D., Ginovker, A., & Kramer, E. (2010). A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Services Research*, 10, 102. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-102>

Chu, H. T., Liang, C. S., Lee, J. T., Lee, M. S., Sung, Y. F., Tsai, C. L., ... & Yang, F. C. (2020). Subjective cognitive complaints and migraine characteristics: a cross-sectional study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 141(4), 319-327.

Cioffi, D. (1991). Beyond attentional strategies: A cognitive-perceptual model of somatic interpretation. *Psychological Bulletin*, 109(1), 25-41. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.109.1.25>

Coaccioli, S., Varrassi, G., Sabatini, C., Marinangeli, F., Giuliani, M., & Puxeddu, A. (2008). Fibromyalgia: Nosography and therapeutic perspectives. *Pain practice*, 8(3), 190-201.

Cohen, M. X., & van Gaal, S. (2013). Dynamic Interactions between Large-Scale Brain Networks Predict Behavioral Adaptation after Perceptual Errors. *Cerebral Cortex*, 23(5), 1061-1072. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs069>

Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1994). Perceived stress scale. *Measuring stress: A guide for health and social scientists*, 10(2), 1-2.

Collignon, O., Girard, S., Gosselin, F., Roy, S., Saint-Amour, D., Lassonde, M., & Lepore, F. (2008). Audio-visual integration of emotion

expression. *Brain Research*, 1242, 126-135.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.023>

Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W.-C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 31(2), 364-378.

Cook, D. B., Stegner, A. J., & McLoughlin, M. J. (2007). Imaging pain of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 11(3), 190-200.
<https://doi.org/10.1007/s11916-007-0190-8>

Coppieters, I., Ickmans, K., Cagnie, B., Nijs, J., De Pauw, R., Noten, S., & Meeus, M. (2015). Cognitive performance is related to central sensitization and health-related quality of life in patients with chronic whiplash-associated disorders and fibromyalgia. *Pain physician*, 18(3), E389-E401.

Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201-215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>

Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., Van Houdenhove, B., & Van Den Broeck, A. (1999). Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear. *Journal of psychosomatic research*, 47(5), 403-410.

Crombez, G., Eccleston, C., Van Damme, S., Vlaeyen, J. W., & Karoly, P. (2012). Fear-avoidance model of chronic pain: The next generation. *The Clinical journal of pain*, 28(6), 475-483.

Crombez, G., Hermans, D., & Adriaensen, H. (2000). The emotional stroop task and chronic pain: What is threatening for chronic pain sufferers? *European Journal of Pain*, 4(1), 37-44.
<https://doi.org/10.1053/eujp.1999.0149>

Crombez, G., Van Ryckeghem, D. M. L., Eccleston, C., & Van Damme, S. (2013). Attentional bias to pain-related information: A meta-analysis: *Pain*, 154(4), 497-510.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.013>

Crumley, J. J., Stetler, C. A., & Horhota, M. (2014). Examining the relationship between subjective and objective memory performance in older adults: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 29(2), 250-263.

<https://doi.org/10.1037/a0035908>

Cuevas-Toro, A. M., López-Torrecillas, F., Díaz-Batanero, M. C., & Pérez-Marfil, M. N. (2014). Neuropsychological Function, Anxiety, Depression and Pain Impact in Fibromyalgia Patients. *The Spanish Journal of Psychology*, *17*. <https://doi.org/10.1017/sjp.2014.78>

Curatolo, M., La Bianca, G., Cosentino, G., Baschi, R., Salemi, G., Talotta, R., Romano, M., Triolo, G., De Tommaso, M., Fierro, B., & Brighina, F. (2017). Motor cortex tRNS improves pain, affective and cognitive impairment in patients with fibromyalgia: Preliminary results of a randomised sham-controlled trial. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *35 Suppl 105(3)*, 100-105.

Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in cognitive sciences*, *7(9)*, 415-423.

de Wied, M., & Verbaten, M. N. (2001). Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. *Pain*, *90(1-2)*, 163-172.

Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: Influence of stimulation parameters. *Brain stimulation*, *9(4)*, 501-517.

Del Ser, T., González-Montalvo, J.-I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of Premorbid Intelligence in Spanish People with the Word Accentuation Test and Its Application to the Diagnosis of Dementia. *Brain and Cognition*, *33(3)*, 343-356. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0877>

Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open-source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134(1)*, 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>

DeLuca, J. (2005). *Fatigue as a Window to the Brain*. MIT Press.

Depp, C. A., Mausbach, B. T., Harmell, A. L., Savla, G. N., Bowie, C. R., Harvey, P. D., & Patterson, T. L. (2012). Meta-analysis of the

association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 14(3), 217-226.

Derogatis, L. R. (1992). *The brief symptom inventory (BSI): Administration, scoring & procedures manual-II*. Clinical Psychometric Research.

Desimone, R., & Duncan, J. (1995). Neural Mechanisms of Selective Visual Attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18(1), 193-222. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.18.030195.001205>

Di Tella, M., Castelli, L., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., Ardito, R. B., & Adenzato, M. (2015). Theory of Mind and Emotional Functioning in Fibromyalgia Syndrome: An Investigation of the Relationship between Social Cognition and Executive Function. *PLOS ONE*, 10(1), e0116542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116542>

Díaz de Torres, P., Prieto Yerro, I., & López Rodríguez, R. (2011). *Fibromialgia*. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis and Rheumatism*, 47(6), 639-644. <https://doi.org/10.1002/art.10800>

Donkers, F. C., & Van Boxtel, G. J. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain and cognition*, 56(2), 165-176.

Duschek, S., Werner, N. S., Limbert, N., Winkelmann, A., & Montoya, P. (2014). Attentional bias toward negative information in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain medicine*, 15(4), 603-612.

Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological bulletin*, 125(3), 356.

Etnier, J. L., Karper, W. B., Gapin, J. I., Barella, L. A., Chang, Y. K., & Murphy, K. J. (2009). Exercise, fibromyalgia, and fibrofog: A pilot study. *Journal of Physical Activity & Health*, 6(2), 239-246.

Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial

direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), 62-71.

Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, 101(2-3), 267-291.

Farmer, M. A., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2012). A dynamic network perspective of chronic pain. *Neuroscience letters*, 520(2), 197-203.

Farmer, M. A., Chanda, M. L., Parks, E. L., Baliki, M. N., Apkarian, A. V., & Schaeffer, A. J. (2011). Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *The Journal of urology*, 186(1), 117-124.

Feliu-Soler, A., Pérez-Aranda, A., Andrés-Rodríguez, L., Butjosa, A., Díaz, N. S., Trujols, J., Núñez, C., Stephan-Otto, C., Rozadilla-Sacanell, A., Serrano-Blanco, A., Kratz, A. L., & Luciano, J. V. (2018). Digging into the construct of fibrofog: Psychometric properties of the Spanish version of the Multidimensional Inventory of Subjective Cognitive Impairment in patients with fibromyalgia. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 23(2), e12134. <https://doi.org/10.1111/jabr.12134>

Ferreira, K. dos S., Oliver, G. Z., Thomaz, D. C., Teixeira, C. T., & Foss, M. P. (2016). Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(5), 361-366. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160071>

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 54(12), 3988-3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>

Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., Carvalho, S., Bolognini, N., Caumo, W., Paik, N. J., Simis,

M., Ueda, K., Ekhitari, H., Luu, P., Tucker, D. M., Tyler, W. J., Brunelin, J., Datta, A., Juan, C. H., ... Bikson, M. (2015). Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 32(1), 22-35. <https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>

Friedman, A., & Polson, M. C. (1981). Hemispheres as independent resource systems: Limited-capacity processing and cerebral specialization. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 7(5), 1031-1058. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.7.5.1031>

Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.

Gamero Ruiz, F., Gabriel Sánchez, R., Carbonell Abello, J., Tornero Molina, J., & Sánchez-Magro, I. (2005). [Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study]. *Revista Clínica Española*, 205(4), 157-163.

Garcia-Larrea, L., & Jackson, P. L. (2016). *Pain and the conscious brain*. Lippincott Williams & Wilkins.

Gayà, T. F., Ferrer, C. B., Mas, A. J., Seoane-Mato, D., Reyes, F. Á., Sánchez, M. D., Dubois, C. M., Sánchez-Fernández, A. S., Vargas, L. M. R., & Morales, P. G. (2020). Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Proyecto EPISER2016. Clin. Exp. Rheumatol*, 38, 47-52.

Geisser, M. E., Glass, J. M., Rajcevska, L. D., Clauw, D. J., Williams, D. A., Kileny, P. R., & Gracely, R. H. (2008). A psychophysical study of auditory and pressure sensitivity in patients with fibromyalgia and healthy controls. *The Journal of Pain*, 9(5), 417-422. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.12.006>

Gelonch, O., Garolera, M., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2013). [Cognitive dysfunction in fibromyalgia]. *Revista De Neurologia*, 56(11), 573-588.

- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive psychiatry*, *66*, 113-122.
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2017). Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *1*-13. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1301391>
- Gil-Ugidos, A., Rodríguez-Salgado, D., Pidal-Miranda, M., Samartin-Veiga, N., Fernández-Prieto, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2021). Working Memory Performance, Pain and Associated Clinical Variables in Women with Fibromyalgia. *Frontiers in Psychology*, *12*, 747533. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.747533>
- Glass, J. M. (2006). Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: New trends and future directions. *Current Rheumatology Reports*, *8*(6), 425-429.
- Glass, J. M. (2008). Fibromyalgia and cognition. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *69 Suppl 2*, 20-24.
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: A convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic diseases clinics of North America*, *35*(2), 299-311. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002>
- Glass, J. M., & Park, D. C. (2001). Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, *3*(2), 123-127.
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, *58*(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.004>
- Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., Clauw, D. J., & Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *12*(12), 1219-1229.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>

Godinho, F., Faillenot, I., Perchet, C., Frot, M., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2012). How the pain of others enhances our pain: Searching the cerebral correlates of 'compassional hyperalgesia'. *European Journal of Pain*, 16(5), 748-759.

González, J. L., Mercado, F., Barjola, P., Carretero, I., López-López, A., Bullones, M. A., Fernández-Sánchez, M., & Alonso, M. (2010). Generalized hypervigilance in fibromyalgia patients: An experimental analysis with the emotional Stroop paradigm. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(3), 279-287.

González-Roldán, A. M., Muñoz, M. A., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2013). Altered Psychophysiological Responses to the View of Others' Pain and Anger Faces in Fibromyalgia Patients. *The Journal of Pain*, 14(7), 709-719.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.775>

González-Villar, A. J., Pidal-Miranda, M., Arias, M., Rodríguez-Salgado, D., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Electroencephalographic Evidence of Altered Top-Down Attentional Modulation in Fibromyalgia Patients During a Working Memory Task. *Brain Topography*. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0561-3>

Gorman, A. t. (1966). Differential patterns of activation of the pyramidal system elicited by surface anodal and cathodal cortical stimulation. *Journal of neurophysiology*, 29(4), 547-564.

Gowers, W. R. (1904). The fibrositis syndrome. *Br. med. J. i*, 117-121.

Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (1999). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(4), 477-487. <https://doi.org/10.1076/jcen.21.4.477.876>

Hair, J. F. (Ed.). (2014). *Multivariate data analysis* (7. ed., Pearson new internat. ed). Pearson.

Harper, J., Malone, S. M., & Bernat, E. M. (2014). Theta and delta band activity explain N2 and P3 ERP component activity in a go/no-go task. *Clinical neurophysiology: official journal of the International*

Federation of Clinical Neurophysiology, 125(1), 124-132.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.06.025>

Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2006). How do we know that the pain in fibromyalgia is "real"? *Current pain and headache reports*, 10(6), 403-407.

Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2012). Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience Letters*, 520(2), 192-196.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.042>

Hart, R. P., Martelli, M. F., & Zasler, N. D. (2000). Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychology review*, 10(3), 131-149.

Harte, S. E., Ichesco, E., Hampson, J. P., Peltier, S. J., Schmidt-Wilcke, T., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2016). Pharmacologic attenuation of cross-modal sensory augmentation within the chronic pain insula. *Pain*, 157(9), 1933-1945. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000593>

Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-16.

Häuser, W., Jung, E., Erbslöh-Möller, B., Gesmann, M., Kühn-Becker, H., Petermann, F., Langhorst, J., Weiss, T., Winkelmann, A., & Wolfe, F. (2012). Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PloS One*, 7(5), e37504.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037504>

Häuser, W., Kühn-Becker, H., von Wilmoswky, H., Settan, M., Brähler, E., & Petzke, F. (2011). Demographic and clinical features of patients with fibromyalgia syndrome of different settings: A gender comparison. *Gender medicine*, 8(2), 116-125.

Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(1), 214-225.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009>



Henry, D. E., Chiodo, A. E., & Yang, W. (2011). Central Nervous

System Reorganization in a Variety of Chronic Pain States: A Review. *PM&R*, 3(12), 1116-1125. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.05.018>

Hertzog, C., Park, D. C., Morrell, R. W., & Martin, M. (2000). Ask and ye shall receive: Behavioural specificity in the accuracy of subjective memory complaints. *Applied Cognitive Psychology*, 14(3), 257-275.

Higgins, D. M., Martin, A. M., Baker, D. G., Vasterling, J. J., & Risbrough, V. (2018). The relationship between chronic pain and neurocognitive function: A systematic review. *The Clinical journal of pain*, 34(3), 262-275. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000536>

Houzé, B., Bradley, C., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2013). Changes in sensory hand representation and pain thresholds induced by motor cortex stimulation in humans. *Cerebral Cortex*, 23(11), 2667-2676.

Huber, A., Suman, A. L., Biasi, G., & Carli, G. (2009). Alexithymia in fibromyalgia syndrome: Associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behavior. *Journal of Psychosomatic Research*, 66(5), 425-433. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.11.009>

International Association for the Study of Pain | IASP. (s. f.). International Association for the Study of Pain (IASP). Recuperado 28 de febrero de 2022, de <https://www.iasp-pain.org/>

Jales Junior, L. H., Costa, M. do D. L., Jales Neto, L. H., Ribeiro, J. P. M., Freitas, W. J. S. do N., & Teixeira, M. J. (2015). Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: Effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Revista Dor*, 16, 37-42. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150008>

Jamison, R. N., Sbrocco, T., & Parris, W. C. (1989). The influence of problems with concentration and memory on emotional distress and daily activities in chronic pain patients. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 18(2), 183-191.

Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., & Van Der Flier, W. M. (2014). A conceptual framework for research on subjective

cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10(6), 844-852.

Jiao, J., Vincent, A., Cha, S. S., Luedtke, C. A., Kim, C. H., & Oh, T. H. (2015). Physical Trauma and Infection as Precipitating Factors in Patients with Fibromyalgia. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 94(12), 1075-1082. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000300>

Jiao, J., Vincent, A., Cha, S. S., Luedtke, C. A., & Oh, T. H. (2015). Association of abuse history with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 35(3), 547-553. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3113-0>

Jiménez-Genchi, A., Monteverde-Maldonado, E., Nenclares-Portocarrero, A., Esquivel-Adame, G., & Vega-Pacheco, A. (2008). Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos. *Gac Med Mex*, 144(6), 491-496.

Kabakov, A. Y., Muller, P. A., Pascual-Leone, A., Jensen, F. E., & Rotenberg, A. (2012). Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus. *Journal of neurophysiology*, 107(7), 1881-1889.

Karp, J. F., Reynolds III, C. F., Butters, M., Dew, M. A., Mazumdar, S., Begley, A. E., ... & Weiner, D. K. (2006). Correlates of neuropsychological impairment in older adult pain clinic patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 7(5), 444.

Katsuki, F., & Constantinidis, C. (2014). Bottom-up and top-down attention: Different processes and overlapping neural systems. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 20(5), 509-521. <https://doi.org/10.1177/1073858413514136>

Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without

fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 10(2), 53-58. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f>

Khedr, E. M., Omran, E. A. H., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., Galal, H., Osman, A. M., Farghaly, H. S. M., Karim, A. A., & Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 10(5), 893-901. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006>

Khera, T., & Rangasamy, V. (2021). Cognition and Pain: A Review. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2021.673962>

Kim, J.-H., Kim, D.-W., Chang, W. H., Kim, Y.-H., Kim, K., & Im, C.-H. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: Electric field simulation using individual MRI data. *Neuroscience Letters*, 564, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.01.054>

Kim, S.-H., Kim, S.-H., Kim, S.-K., Nam, E. J., Han, S. W., & Lee, S. J. (2012). Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 32(5), 1135-1142. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1762-1>

Kinsinger, S. W., Lattie, E., & Mohr, D. C. (2010). Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 24(5), 573-580. <https://doi.org/10.1037/a0019222>

Kostova, R., Cecere, R., Thut, G., & Uhlhaas, P. J. (2020). Targeting cognition in schizophrenia through transcranial direct current stimulation: A systematic review and perspective. *Schizophrenia Research*, 220, 300-310. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.002>

Kravitz, H. M., & Katz, R. S. (2015). Fibrofog and fibromyalgia: A

narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatology International*, 35(7), 1115-1125. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3208-7>

Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (1997). Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(3), 297-306.

Leavitt, F., & Katz, R. S. (2008). Speed of mental operations in fibromyalgia: A selective naming speed deficit. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 14(4), 214-218. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a2472>

Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., & Heard, A. R. (2002). Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 8(2), 77-84.

Lefaucheur, J.-P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005–2016). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 46(6), 319-398. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.10.002>

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., & others. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150-2206.

Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., & Langguth, B. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56-92.

Legrain, V., Damme, S. V., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., & Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: Behavioral and neuroimaging evidence. *PAIN*, 144(3), 230-232. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.020>

Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.10.005>

Legrain, V., Perchet, C., & García-Larrea, L. (2009). Involuntary orienting of attention to nociceptive events: Neural and behavioral signatures. *Journal of neurophysiology*, 102(4), 2423-2434.

Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 181.

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238-2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>

Lindström, B. R., & Bohlin, G. (2012). Threat-relevance impairs executive functions: Negative impact on working memory and response inhibition. *Emotion*, 12(2), 384.

Lioffi, C., Schoth, D. E., Bradley, B. P., & Mogg, K. (2009). Time-course of attentional bias for pain-related cues in chronic daily headache sufferers. *European Journal of Pain*, 13(9), 963-969. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.11.007>

Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. P. (2020). Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, 21(11), 1085-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.01.003>

López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., & Fernández-del-Olmo, M. (2014). Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. *Brain Stimulation*, 7(3), 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>

Lozoya-Delgado, P., Ruiz-Sánchez de León, J. M., & Pedrero-Pérez, E. J. (2012). Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: Relación entre las quejas subjetivas de memoria, la

sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Revista de Neurología*, 54(3), 137-150.

Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., Xie, Y., & Xu, H. (2016). Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. *Neuroscience Bulletin*, 32(2), 191-201. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0016-y>

Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain–cognition interaction. *Brain*, 131(12), 3222-3231. <https://doi.org/10.1093/brain/awn229>

Mainero, C., Boshyan, J., & Hadjikhani, N. (2011). Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Annals of neurology*, 70(5), 838-845.

Marciszewski, K. K., Meylakh, N., Di Pietro, F., Mills, E. P., Macefield, V. G., Macey, P. M., & Henderson, L. A. (2018). Changes in brainstem pain modulation circuitry function over the migraine cycle. *Journal of Neuroscience*, 38(49), 10479-10488.

Martenson, M. E., Halawa, O. I., Tonsfeldt, K. J., Maxwell, C. A., Hammack, N., Mist, S. D., Pennesi, M. E., Bennett, R. M., Mauer, K. M., & Jones, K. D. (2016). A possible neural mechanism for photosensitivity in chronic pain. *Pain*, 157(4), 868.

Donel M. Martin, Rose Liu, Angelo Alonzo, Melissa Green, Michael J. Player, Perminder Sachdev, Colleen K. Loo, Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 16, Issue 9, October 2013, Pages 1927–1936, <https://doi.org/10.1017/S1461145713000539>

Martinsen, S., Flodin, P., Berrebi, J., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Ingvar, M., Fransson, P., & Kosek, E. (2014). Fibromyalgia patients had normal distraction related pain inhibition but cognitive impairment

reflected in caudate nucleus and hippocampus during the Stroop Color Word Test. *PLoS one*, 9(10), e108637.

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., & Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 26(4), 519.

Mason, P. (2012). Medullary circuits for nociceptive modulation. *Current opinion in neurobiology*, 22(4), 640-645.

McCarberg, B., & Peppin, J. (2019). Pain Pathways and Nervous System Plasticity: Learning and Memory in Pain. *Pain Medicine*, 20(12), 2421-2437. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz017>

McCracken, L. M., & Iverson, G. L. (2001). Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management*, 21(5), 392-396.

McDermid, A. J., Rollman, G. B., & McCain, G. A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: Evidence of perceptual amplification. *PAIN®*, 66(2-3), 133-144.

Medina, J., & Cason, S. (2017). No evidential value in samples of transcranial direct current stimulation (tDCS) studies of cognition and working memory in healthy populations. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 94, 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.06.021>

Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: A new theory. *Science*, 150(3699), 971-979.

Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk?: a systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 31(2), 105-114.

Mendonça, B. T. V. de, Silva, G. G., Busatto, L. M., & Dias, N. M. (2021). Executive functions in fibromyalgia: A systematic review. *Psychology & Neuroscience*, 14(4), 413-437. <https://doi.org/10.1037/pne0000270>

- Mendonca, M. E., Santana, M. B., Baptista, A. F., Datta, A., Bikson, M., Fregni, F., & Araujo, C. P. (2011). Transcranial DC Stimulation in Fibromyalgia: Optimized Cortical Target Supported by High-Resolution Computational Models. *The Journal of Pain*, *12*(5), 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.015>
- Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Frontiers in human neuroscience*, *10*, 68.
- Mercado, F., González, J. L., Barjola, P., Fernández-Sánchez, M., López-López, A., Alonso, M., & Gómez-Esquer, F. (2013). Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: Emotional intrusion of symptom-related words. *International Journal of Psychophysiology*, *88*(2), 182-192.
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: An integrative review. *Progress in Neurobiology*, *57*(1), 1-164. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00048-3](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00048-3)
- Miro, E., Lupianez, J., Martinez, M. P., Sanchez, A. I., Diaz-Piedra, C., Guzman, M. A., & Buela-Casal, G. (2011). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Journal of Health Psychology*, *16*(5), 770-782. <https://doi.org/10.1177/1359105310390544>
- Miron, D., Duncan, G. H., & Catherine Bushnell, M. (1989). Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain*, *39*(3), 345-352. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(89\)90048-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(89)90048-1)
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *130*(6), 439-451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter,

A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. Cambridge University Press.

Mohs, R., Mease, P., Arnold, L. M., Wang, F., Ahl, J., Gaynor, P. J., & Wohlreich, M. M. (2012). The Effect of Duloxetine Treatment on Cognition in Patients With Fibromyalgia: *Psychosomatic Medicine*, 74(6), 628-634. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31825b9855>

Mol, M. E. M., Ruiter, R. A. C., Verhey, F. R. J., Dijkstra, J., & Jolles, J. (2008). A study into the psychosocial determinants of perceived forgetfulness: Implications for future interventions. *Aging & Mental Health*, 12(2), 167-176. <https://doi.org/10.1080/13607860801972503>

Molina-Rodriguez, S., Pellicer-Porcar, O., & Mirete-Fructuoso, M. (2018). Perceived stress and subjective memory complaints in young adults: The mediating role of the executive functions. *Revista de neurologia*, 67(3), 84-90.

Moore, D. J., Meints, S. M., Lazaridou, A., Johnson, D., Franceschelli, O., Cornelius, M., Schreiber, K., & Edwards, R. R. (2019). The effect of induced and chronic pain on attention. *The Journal of Pain*, 20(11), 1353-1361.

Moriarty, O., & Finn, D. P. (2014). Cognition and pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 8(2), 130-136.

Moriarty, O., McGuire, B. E., & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in neurobiology*, 93(3), 385-404.

Moseley, G. L., & Flor, H. (2012). Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: A review. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(6), 646-652.

Munguía-Izquierdo, D., & Legaz-Arrese, A. (s. f.). *Exercise in warm water decreases pain and improves cognitive function in middle-aged*

women with fibromyalgia. 10.

Munguía-Izquierdo, D., Legaz-Arrese, A., Moliner-Urdiales, D., & Reverter-Masía, J. (2008). Neuropsicología de los pacientes con síndrome de fibromialgia: Relación con dolor y ansiedad. *Psicothema*, 20(Número 3), 427-431.

Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLOS ONE*, 13(4), e0196329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196329>

Muñoz, M., & Esteve, R. (2005). Reports of Memory Functioning by Patients With Chronic Pain. *The Clinical Journal of Pain*, 21(4), 287-291. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000173993.53733.2e>

Nejati, V., Salehinejad, M. A., Nitsche, M. A., Najian, A., & Javadi, A.-H. (2020). Transcranial direct current stimulation improves executive dysfunctions in ADHD: Implications for inhibitory control, interference control, working memory, and cognitive flexibility. *Journal of attention disorders*, 24(13), 1928-1943.

Neumann, L., Lerner, E., Glazer, Y., Bolotin, A., Shefer, A., & Buskila, D. (2008). A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clinical Rheumatology*, 27(12), 1543-1547. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0966-1>

Nikolin, S., Huggins, C., Martin, D., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2018). Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Brain Stimulation*, 11(2), 278-288. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.020>

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(3), 633-639.

Norman, D. A., & Bobrow, D. G. (1975). On data-limited and resource-limited processes. *Cognitive Psychology*, 7(1), 44-64.

[https://doi.org/10.1016/0010-0285\(75\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0010-0285(75)90004-3)

Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2008). Cognitive emotion regulation: Insights from social cognitive and affective neuroscience. *Current directions in psychological science*, 17(2), 153-158.

Offenbaecher, M., Bondy, B., Jonge, S. D., Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P., & Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 42(11), 2482-2488.

Okifuji, A., Bradshaw, D. H., & Olson, C. (2009). Evaluating obesity in fibromyalgia: Neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clinical Rheumatology*, 28(4), 475-478.
<https://doi.org/10.1007/s10067-009-1094-2>

Oláh, C., Schwartz, N., Denton, C., Kardos, Z., Putterman, C., & Szekanecz, Z. (2020). Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*, 22(1), 1-7.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.

Pae, C.-U., Masand, P. S., Marks, D. M., Krulewicz, S., Han, C., Peindl, K., Mannelli, P., & Patkar, A. A. (2009). History of early abuse as a predictor of treatment response in patients with fibromyalgia: A post-hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine-controlled release. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4-2), 435-441.

Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism*, 44(9), 2125-2133.

Park, D.-J., & Lee, S.-S. (2017). New insights into the genetics of fibromyalgia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(6), 984-995. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.207>

Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602-617. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>

- Pearce, J., & Morley, S. (1989). An experimental investigation of the construct validity of the McGill Pain Questionnaire. *Pain*, *39*(1), 115-121.
- Pearman, A. (2009). Predictors of subjective memory in young adults. *Journal of Adult Development*, *16*(2), 101-107.
- Peirce, J. W., & Peirce, J. W. (2009). Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Frontiers in Neuroinformatics*, *2*, 10. <https://doi.org/10.3389/neuro.11.010.2008>
- Pellicer-Porcar, O., Mirete-Fructuoso, M., Molina-Rodríguez, S., & Soto-Amaya, J. (2014). Subjective memory complaints in young adults: The influence of the emotional state. *Revista de neurologia*, *59*(12), 543-550.
- Peterson, L., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of experimental psychology*, *58*(3), 193.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., & Evans, A. C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(3), 878-882. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.3.878>
- Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, *6*, e5907. <https://doi.org/10.7717/peerj.5907>
- Pincus, T., Fraser, L., & Pearce, S. (1998). Do chronic pain patients 'Stroop' on pain stimuli? *British Journal of Clinical Psychology*, *37*(1), 49-58. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1998.tb01278.x>
- Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, *33*(10), 2499-2508.
- Pranckeviciene, A., Deltuva, V. P., Tamasauskas, A., & Bunevicius, A. (2017). Association between psychological distress, subjective

cognitive complaints and objective neuropsychological functioning in brain tumor patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 163, 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.10.007>

Price, D. D. (1988). *Psychological and neural mechanisms of pain*.

Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 28(1), 166-185.

Queiroz, L. P. (2013). Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>

Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C., & Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain stimulation*, 2(4), 215-228.

Rami, L., Valls Pedret, C., Bartrés Faz, D., Caprile, C., Solé Padullés, C., Castellví, M., Olives, J., Bosch, B., & Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev. neurol.(Ed. impr.)*, 195-201.

Redondo, J. R. (2003). Calidad de vida en mujeres con fibromialgia (FM). Validación y adaptación del cuestionario "Fibromyalgia Impact Questionnaire" (FIQ) en la población española. *Revista española de reumatología: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Reumatología*, 30(5), 185.

Reisine, S., Fifield, J., Walsh, S., & Dauser, D. (2004). Employment and quality of life outcomes among women with fibromyalgia compared to healthy controls. *Women & health*, 39(4), 1-19.

Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *The Spanish journal of psychology*, 9(01), 86-93.

Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164(3878), 444-445.

- Riberto, M., Alfieri, F. M., de Benedetto Pacheco, K. M., Leite, V. D., Kaihama, H. N., Fregni, F., & Battistella, L. R. (2011). Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *The open rheumatology journal*, 5, 45.
- Rico, J. L., Restrepo, M., & Molina, M. (2005). Adaptación y validación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) en una muestra de pacientes con cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Avances en medición*, 3(1), 73-86.
- Rivera, J., Rejas-Gutiérrez, J., Vallejo, M. A., Esteve-Vives, J., & De Salas-Cansado, M. (2012). Prospective study of the use of healthcare resources and economic costs in patients with fibromyalgia after treatment in routine medical practice. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 31-38.
- Roberts, J. L., Clare, L., & Woods, R. T. (2009). Subjective Memory Complaints and Awareness of Memory Functioning in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(2), 95-109. <https://doi.org/10.1159/000234911>
- Roelofs, J., Peters, M. L., Zeegers, M. P. A., & Vlaeyen, J. W. S. (2002). The modified Stroop paradigm as a measure of selective attention towards pain-related stimuli among chronic pain patients: A meta-analysis. *European Journal of Pain*, 6(4), 273-281. <https://doi.org/10.1053/eujp.2002.0337>
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., Boggio, P. S., & Valle, A. C. (2007). Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. *Pain Practice*, 7(4), 297-306. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x>
- Roldán-Tapia, L., Cánovas-López, R., Cimadevilla, J., & Valverde, M. (2007). [Cognition and perception deficits in fibromyalgia and rheumatoid arthritis]. *Reumatología Clínica*, 3(3), 101-109. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(07\)73676-8](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(07)73676-8)
- Roth, R. S., Geisser, M. E., Theisen-Goodvich, M., & Dixon, P. J.

(2005). Cognitive complaints are associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with chronic pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(6), 1147-1154.

Salehinejad, M. A., Wischniewski, M., Nejati, V., Vicario, C. M., & Nitsche, M. A. (2019). Transcranial direct current stimulation in attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits. *PloS one*, 14(4), e0215095.

Salgueiro, M., García-Leiva, J. M., Ballesteros, J., Hidalgo, J., Molina, R., & Calandre, E. P. (2013). Validation of a Spanish version of the revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR). *Health and quality of life outcomes*, 11(1), 1-8.

Santos, V. S. dos S. dos, Zortea, M., Alves, R. L., Naziazeno, C. C. dos S., Saldanha, J. S., Carvalho, S. da C. R. de, Leite, A. J. da C., Torres, I. L. da S., Souza, A. de, Calvetti, P. Ü., Fregni, F., & Caumo, W. (2018). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z>

Sanz, J., Perdígón, A. L., & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clinica y salud*. <http://psycnet.apa.org/psycinfo/2004-12173-001>

Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Di Franco, M., Buskila, D., Alciati, A., Giacomelli, C., Rossi, A., & Bazzichi, L. (2012). Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: A 2012 critical digest. *Clin Exp Rheumatol*, 30(6 Suppl 74), 143-151.

Schambra, H., Bikson, M., Wager, T., DosSantos, M., & DaSilva, A. (2014). It's all in your head: Reinforcing the placebo response with tDCS. *Brain stimulation*, 7(4), 623-624. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.04.002>

Schmaling, K. B., & Betterton, K. L. (2016). Neurocognitive complaints and functional status among patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Quality of Life Research*, 25(5), 1257-

1263. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1160-y>

Schmidt-Wilcke, T., Kairys, A., Ichesco, E., Fernandez-Sanchez, M. L., Barjola, P., Heitzeg, M., Harris, R. E., Clauw, D. J., Glass, J., & Williams, D. A. (2014). Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Medicine*, *15*(8), 1346-1358.

Schoth, D. E., Nunes, V. D., & Lioffi, C. (2012). Attentional bias towards pain-related information in chronic pain; a meta-analysis of visual-probe investigations. *Clinical Psychology Review*, *32*(1), 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.09.004>

Schrepf, A., Harper, D. E., Harte, S. E., Wang, H., Ichesco, E., Hampson, J. P., Zubieta, J.-K., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2016). Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: A PET and fMRI study. *Pain*, *157*(10), 2217-2225. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000633>

Sedó, M. A. (2004). «5 digit test»: A multilinguistic non-reading alternative to the Stroop test. *Revista de neurologia*, *38*(9), 824-828.

Segerdahl, A. R., Themistocleous, A. C., Fido, D., Bennett, D. L., & Tracey, I. (2018). A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy. *Brain*, *141*(2), 357-364.

Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2007). A re-examination of pain-cognition interactions: Implications for neuroimaging. *Pain*, *130*(1), 8-13.

Seo, J., Kim, S.-H., Kim, Y.-T., Song, H., Lee, J., Kim, S.-H., Han, S. W., Nam, E. J., Kim, S.-K., Lee, H. J., Lee, S.-J., & Chang, Y. (2012). Working Memory Impairment in Fibromyalgia Patients Associated with Altered Frontoparietal Memory Network. *PLoS ONE*, *7*(6), e37808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037808>

Sherrington, C. S. (1906). Lecture VII: Reflexes as adapted reactions. En *The integrative action of the nervous system* (pp. 235-268). Yale University Press. <https://doi.org/10.1037/13798-007>

Sicras-Mainar, A., Blanca-Tamayo, M., Navarro-Artieda, R., & Rejas-Gutiérrez, J. (2009). Perfil de uso de recursos y costes en pacientes que

demandan atención por fibromialgia o trastorno de ansiedad generalizada en el ámbito de la atención primaria de salud. *Atención Primaria*, 41(2), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2008.09.008>

Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: Randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00185-w>

Sitges, C., González-Roldán, A. M., Duschek, S., & Montoya, P. (2018). Emotional Influences on Cognitive Processing in Fibromyalgia Patients With Different Depression Levels: An Event-related Potential Study. *The Clinical Journal of Pain*, 1. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000637>

Smallwood, R. F., Laird, A. R., Ramage, A. E., Parkinson, A. L., Lewis, J., Clauw, D. J., Williams, D. A., Schmidt-Wilcke, T., Farrell, M. J., Eickhoff, S. B., & Robin, D. A. (2013). Structural Brain Anomalies and Chronic Pain: A Quantitative Meta-Analysis of Gray Matter Volume. *The Journal of Pain*, 14(7), 663-675. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.001>

Smythe, H. A., & Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the «fibrositis» syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, 28(1), 928-931.

Snider, B. S., Asmundson, G. J., & Wiese, K. C. (2000). Automatic and strategic processing of threat cues in patients with chronic pain: A modified stroop evaluation. *The Clinical journal of pain*, 16(2), 144-154.

Solberg Nes, L., Roach, A. R., & Segerstrom, S. C. (2009). Executive functions, self-regulation, and chronic pain: A review. *Annals of Behavioral Medicine*, 37(2), 173-183.

Soriano-Maldonado, A., Artero, E. G., Segura-Jiménez, V., Aparicio, V. A., Estévez-López, F., Álvarez-Gallardo, I. C., Munguía-Izquierdo, D., Casimiro-Andújar, A. J., Delgado-Fernández, M., Ortega, F. B., & al-Ándalus Project Research Group. (2016). Association of physical

fitness and fatness with cognitive function in women with fibromyalgia. *Journal of Sports Sciences*, 34(18), 1731-1739. <https://doi.org/10.1080/02640414.2015.1136069>

Soriano-Maldonado, A., Ruiz, J. R., Aparicio, V. A., Estévez-López, F., Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I. C., Carbonell-Baeza, A., Delgado-Fernández, M., & Ortega, F. B. (2015). Association of Physical Fitness With Pain in Women With Fibromyalgia: The al-Ándalus Project: Physical Fitness and Pain in Fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 67(11), 1561-1570. <https://doi.org/10.1002/acr.22610>

SPSS, I. (2011). IBM SPSS statistics for Windows, version 20.0. *New York: IBM Corp.*

Stenfors, C. U. D., Marklund, P., Magnusson Hanson, L. L., Theorell, T., & Nilsson, L.-G. (2013). Subjective Cognitive Complaints and the Role of Executive Cognitive Functioning in the Working Population: A Case-Control Study. *PLoS ONE*, 8(12), e83351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083351>

Stephens, J. A., & Berryhill, M. E. (2016). Older Adults Improve on Everyday Tasks after Working Memory Training and Neurostimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 9(4), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.001>

Stuss, D. T., & Knight, R. T. (2002). *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press.

Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(4), 321-329. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00628-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00628-1)

Sullivan, M. J., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological assessment*, 7(4), 524.

Sunderland, A., Harris, J. E., & Gleave, J. (1984). Memory failures in everyday life following severe head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 6(2), 127-142.

Svendsen, A. M., Kessing, L. V., Munkholm, K., Vinberg, M., & Miskowiak, K. W. (2012). Wal. *Nordic journal of psychiatry*, 66(4), 248-253.

Taylor, G. J. (1984). Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. *The American journal of psychiatry*.

Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., Geminiani, G. C., Torta, R., & Castelli, L. (2015). Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence: Cognitive Impairment in FM. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 143-150. <https://doi.org/10.1002/acr.22403>

Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., Pelegrín-Valero, C., & Albéniz-Ferreras, A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de neurología*, 41(3), 177-186.

To, W. T., James, E., Ost, J., Hart, J., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2017). Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *Journal of Neural Transmission*, 124(7), 799-808. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1714-y>

Tracey, I., & Bushnell, M. C. (2009). How neuroimaging studies have challenged us to rethink: Is chronic pain a disease? *The journal of pain*, 10(11), 1113-1120.

Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard, P., & Tolle, T. R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—An fMRI analysis. *Pain*, 109(3), 399-408.

Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: Results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*, 2(3), 353.

Van Damme, S., Legrain, V., Vogt, J., & Crombez, G. (2010). Keeping pain in mind: A motivational account of attention to pain. *Neuroscience*

- & *Biobehavioral Reviews*, 34(2), 204-213.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.005>
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W. G., van Doornen, L. J. P., Bijlsma, J. W. J., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(2), 159-167.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.08.009>
- Van Ryckeghem, D. M. L., Crombez, G., Goubert, L., De Houwer, J., Onraedt, T., & Van Damme, S. (2013). The predictive value of attentional bias towards pain-related information in chronic pain patients: A diary study: *Pain*, 154(3), 468-475.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.008>
- Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F. V., & Oosterman, J. M. (2012). Intact Cognitive Inhibition in Patients With Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed. *The Journal of Pain*, 13(5), 507-515.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.011>
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, 22(2), 227-235.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodríguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(1), 113-122.
<https://doi.org/10.1093/arclin/acp014>
- Vicario, C. M., Salehinejad, M. A., Felmingham, K., Martino, G., & Nitsche, M. A. (2019). A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 219-231.
- Villamar, M. F., Wivatvongvana, P., Patumanond, J., Bikson, M., Truong, D. Q., Datta, A., & Fregni, F. (2013). Focal Modulation of the Primary Motor Cortex in Fibromyalgia Using 4×1-Ring High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS):

Immediate and Delayed Analgesic Effects of Cathodal and Anodal Stimulation. *The Journal of Pain*, 14(4), 371-383. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.007>

Walitt, B., Čeko, M., Khatiwada, M., Gracely, J. L., Rayhan, R., VanMeter, J. W., & Gracely, R. H. (2016). Characterizing “fibrofog”: Subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *NeuroImage: Clinical*, 11, 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.021>

Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(3), 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.013>

Wand, B. M., Parkitny, L., O’Connell, N. E., Luomajoki, H., McAuley, J. H., Thacker, M., & Moseley, G. L. (2011). Cortical changes in chronic low back pain: Current state of the art and implications for clinical practice. *Manual therapy*, 16(1), 15-20.

Wang, F., Zhao, M., Han, Z., Li, D., Zhang, S., Zhang, Y., Kong, X., Sun, N., Zhang, Q., & Lei, P. (2017). Association of body mass index with amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment risk in elderly. *BMC Psychiatry*, 17, 334. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1493-x>

Wechsler, D. (1997). *WAiS-iii*. Psychological Corporation San Antonio, TX.

Weiner, D. K., Rudy, T. E., Morrow, L., Slaboda, J., & Lieber, S. (2006). The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain medicine*, 7(1), 60-70.

Wessel, J. R. (2018). Prepotent motor activity and inhibitory control demands in different variants of the go/no-go paradigm. *Psychophysiology*, 55(3), e12871.

Wiech, K., Seymour, B., Kalisch, R., Stephan, K. E., Koltzenburg, M., Driver, J., & Dolan, R. J. (2005). Modulation of pain processing in

- hyperalgesia by cognitive demand. *Neuroimage*, 27(1), 59-69.
- Wilbur, J., Shaver, J., Kogan, J., Buntin, M., & Wang, E. (2006). Menopausal Transition Symptoms in Midlife Women Living with Fibromyalgia and Chronic Fatigue. *Health Care for Women International*, 27(7), 600-614. <https://doi.org/10.1080/07399330600803741>
- Williams, D. A., Clauw, D. J., & Glass, J. M. (2011). Perceived Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 19(2), 66-75. <https://doi.org/10.3109/10582452.2011.558989>
- Willis, Wm. D. (1988). Chapter 1 Anatomy and physiology of descending control of nociceptive responses of dorsal horn neurons: Comprehensive review. En H. L. Fields & J.-M. Besson (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 77, pp. 1-29). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62776-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62776-4)
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 38(6), 1113-1122.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600-610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995).

The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38(1), 19-28.

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160-172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>

Wolfe, F., Walitt, B., Perrot, S., Rasker, J. J., & Häuser, W. (2018). Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLOS ONE*, 13(9), e0203755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203755>

Wolfe, F., Walitt, B. T., Rasker, J. J., Katz, R. S., & Häuser, W. (2015). The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia (FM) and FM Severity. *The Journal of Rheumatology*, 42(8), 1494-1501. <https://doi.org/10.3899/jrheum.141519>

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *PAIN*, 152(3, Supplement), S2-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>

Wu, Y.-L., Huang, C.-J., Fang, S.-C., Ko, L.-H., & Tsai, P.-S. (2018). Cognitive impairment in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Psychosomatic Medicine*, 1. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000575>

Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Khadijah Adam, S., Abdul Manan, N., & Basir, R. (2018). General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2164. <https://doi.org/10.3390/ijms19082164>

Yantis, S. (2000). Goal-directed and stimulus-driven determinants of attentional control. *Attention and performance*, 18, 73-103.

Yoo, H. B., Ost, J., Joos, W., Van Havenbergh, T., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2018). Adding Prefrontal Transcranial Direct Current

- Stimulation Before Occipital Nerve Stimulation in Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 34(5), 421-427. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000552>
- Yunus, M. B. (2002). Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *The Journal of Gender-specific Medicine: JGSM: the Official Journal of the Partnership for Women's Health at Columbia*, 5(2), 42-47.
- Yunus, M. B. (2008). Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(6), 339-352. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003>
- Yunus, M. B., Arslan, S., & Aldag, J. C. (2002). Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31(1), 27-31. <https://doi.org/10.1080/030097402317255336>
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 11(1), 151-171.
- Zhang, W., & Lu, J. (2012). Time course of automatic emotion regulation during a facial Go/Nogo task. *Biological Psychology*, 89(2), 444-449. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.12.011>
- Ziemann, U., Chen, R., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*, 51(5), 1320-1324. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.5.1320>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-37



Este trabajo profundiza en el estudio de la sintomatología cognitiva de pacientes con fibromialgia, mostrando que presentan pobre ejecución sólo en un dominio de la memoria de trabajo mientras que declaran quejas cognitivas generalizadas. Ello sugiere una desconexión entre su rendimiento neuropsicológico y la percepción subjetiva de deterioro cognitivo, que parece estar afectada por otras variables clínicas como la fatiga y la depresión, y que supone un gran impacto funcional en el día a día de estas pacientes. Finalmente, en relación con el abordaje de la sintomatología cognitiva, este trabajo no mostró efectividad de la neuromodulación a través de tDCS activa en comparación con la estimulación simulada.