



TESIS DE DOCTORADO

**PROCESAMIENTO CEREBRAL DE
ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN
PACIENTES CON FIBROMIALGIA:
UN ESTUDIO MEDIANTE
POTENCIALES EVOCADOS**

Yolanda Triñanes Pego

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIAS Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2021



D./Dña. **Yolanda Triñanes Pego**

Título da tese: **Procesamiento cerebral de estímulos no dolorosos en pacientes con fibromialgia: un estudio mediante potenciales evocados**

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) Confirmando 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.

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, 28 de diciembre de 2020.**

Firma electrónica



D./Dña. **María Teresa Carrillo de la Peña**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Procesamiento cerebral de estímulos no dolorosos en pacientes con fibromialgia: un estudio mediante potenciales evocados**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Yolanda Triñanes Pego**, 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/tutor de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela, 23 de diciembre de 2020**

Firma electrónica



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a Maite Carrillo, directora de esta tesis, todo el apoyo, dedicación y dirección; sin ella esta tesis nunca habría llegado a buen puerto. Desde que tuve la oportunidad de empezar a trabajar y colaborar con su grupo de investigación, he podido aprender y crecer como investigadora y como persona. Juntos hemos pasado momentos muy buenos pero también algunos complicados. Uno de los más duros, sin duda, ha sido la pérdida de nuestro compañero y amigo Claudio Gómez-Perretta. Claudio nos ha transmitido la importancia de la parte más humana de la investigación, y nos ha enseñado que las cosas siempre pueden verse desde diferentes ángulos. Claudio también es parte de esta tesis, y por ello me gustaría hacer extensivo este agradecimiento a Emma, su mujer, y a toda su familia.

En segundo lugar, agradecer a Alberto González, Noelia Samartin y Luis García-Larrea su implicación y participación en los estudios que forman parte de esta tesis. También a Marina Pidal y Dolores Rodríguez, con las que tuve el placer de coincidir y aprender. Además, me gustaría agradecer a todos los/as compañeros/as, vinculados de uno u otro modo al Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la USC, con los que pude compartir momentos de laboratorio e interesantes discusiones, especialmente a Gaelle Spielman-Moura por ser la persona con la que estuve más cerca en el inicio. También agradecer a otros compañeros de la Facultad de Psicología como Ana Piñeiro, Isabel Fraga y Antonio Rial, por habernos ayudado a resolver cuestiones relacionadas con esta investigación. Igualmente me gustaría mostrar mi agradecimiento a Beatriz Casal, por su ayuda en las búsquedas bibliográficas, y a todas mis compañeras de Avalia-t por su apoyo.

En tercer lugar, me gustaría agradecer especialmente a todas y cada una de las participantes de los estudios que forman esta tesis, porque sin ellas no podríamos seguir investigando y avanzando. A este respecto requiere una especial mención la Asociación Galega de Fibromialgia (AGAFI), por habernos brindado toda su colaboración.

Por último, agradecer a mi familia y amigos por animarme siempre a seguir adelante a pesar de las dificultades y por confiar en mí. Ellos son el mejor de los faros.



FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (ref. PSI2009-14555) 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 Yolanda Triñanes Pego.



ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS	17
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	19
RESUMEN.....	21
ABSTRACT	23
PRESENTACIÓN	25
1. INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 Dolor: definición, clasificación y mecanismos fisiológicos.....	28
1.1.1 Definición de dolor.....	28
1.1.2 Clasificación del dolor crónico	28
1.1.3 Mecanismos fisiológicos del dolor.....	30
1.2 Fibromialgia: un síndrome de dolor crónico complejo.....	35
1.2.1 Definición, principales características, criterios diagnósticos y tratamiento de la FM	35
1.2.2 Mecanismos explicativos	42
1.2.3 Investigación sobre biomarcadores en FM.....	52
1.2.4 Atención a la heterogeneidad: perfiles	54
1.3 Estudio de actividad cerebral mediante EEG en FM.....	55
1.4 Cuestiones sin resolver y planteamiento de la presente investigación	58
2. OBJETIVOS GENERALES.....	61
3. ESTUDIO P50: EVALUACIÓN DE PROCESOS INHIBITORIOS PREATENCIONALES.....	63
3.1 Introducción.....	63
3.2 Objetivos específicos e hipótesis	65
3.3 Metodología.....	66
3.4 Resultados.....	72
3.5 Discusión	76

3.6 Conclusiones.....	78
4. AUMENTO-REDUCCIÓN: EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE AMPLIFICACIÓN PERCEPTUAL	79
4.1 Introducción.....	79
4.2 Objetivos específicos e hipótesis.....	81
4.3 Metodología.....	82
4.4 Resultados.....	85
4.5 Discusión	92
4.6 Conclusiones.....	94
5. ESTUDIO STROOP: EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE SESGOS ATENCIONALES Y ALTERACIONES EN EL PROCESAMIENTO DE ESTÍMULOS EMOCIONALES	95
5.1 Introducción.....	95
5.2 Objetivos específicos e hipótesis.....	98
5.3 Metodología.....	98
5.4 Resultados.....	102
5.4.1 Datos conductuales y autoevaluación de las palabras.....	102
5.4.2 Datos electrofisiológicos.....	103
5.5 Discusión	107
5.6 Conclusiones.....	112
6. APROXIMACIÓN A LA INVESTIGACIÓN SOBRE PERFILES	113
6.1 Introducción.....	113
6.2 Objetivos específicos e hipótesis.....	115
6.3 Metodología.....	115
6.4 Resultados.....	117
6.5 Discusión	121
6.6 Conclusiones.....	123
7. DISCUSIÓN GENERAL	125
7.1 Discusión sobre el diseño y marco conceptual del estudio	125
7.2 Discusión general de los resultados.....	127
7.3 Limitaciones	131
7.4 Líneas de investigación futura.....	133

8. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES DE ESTA INVESTIGACIÓN	135
ANEXO 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	137
ANEXO 2. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN.....	139
ANEXO 3. ENCUESTA DE SALUD.....	141
ANEXO 4. ESCALAS ANALÓGICO-VISUALES	147
ANEXO 5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA LA SESIÓN DE EEG	149
ANEXO 6. INSTRUCCIONES DURANTE EL EEG.....	151
ANEXO 7. PATRÓN DE MEDICACIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON FM	153
ANEXO 8. PROCEDIMIENTO PARA LA SELECCIÓN DE PALABRAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO EST (STROOP EMOCIONAL) Y ECT (CATEGORIZACIÓN EMOCIONAL)	155
ANEXO 9. INSTRUCCIONES PARA EL ESTUDIO PILOTO.....	157
ANEXO 10. PERMISOS CONCEDIDOS PARA EL USO DE IMÁGENES NO PROPIAS	159
BIBLIOGRAFÍA	201



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Principales propuestas actuales para la clasificación del dolor crónico	29
Tabla 2: Porcentajes y puntuaciones medias (desviación estándar entre paréntesis) para las variables clínicas y algometría en las pacientes que participaron en el estudio P50 y el grupo control.	73
Tabla 3: Puntuaciones medias (desviaciones estándar entre paréntesis) en los cuestionarios autoinformados para el grupo FM y para el grupo control.	73
Tabla 4: Latencia y amplitud de P50 al primer (S1) y segundo (S2) estímulos e índice Qr. Desviaciones típicas entre paréntesis.	74
Tabla 5: Correlaciones de Pearson entre las variables clínicas y las amplitudes de P50 al primer y segundo estímulo (S1 y S2) e índice P50 Qr.	75
Tabla 6: Amplitud pico a pico N1-P2 (en μV) medido en los electrodos Fz y Cz para las diferentes intensidades (S1, S2, S3 y S4) (desviaciones estándar entre paréntesis), para pacientes con FM y grupo control (GC).	87
Tabla 7: Valores medios (desviaciones estándar entre paréntesis) de las variables clínicas y sociodemográficas para el grupo de pacientes con FM y el grupo control (GC).	89
Tabla 8: Media de la amplitud N1-P2 (en μV) en los electrodos Fz y Cz para cada una de las intensidades (desviación estándar entre paréntesis), para el grupo FM y el grupo control (GC)	90
Tabla 9: Segmentos promedio para la obtención de los PEs.	101
Tabla 10: Tiempos de reacción (TR) para las tareas Stroop emocional (EST) y Categorización emocional (ECT), y puntuaciones medias en el maniquí de autoevaluación (MAE) en valencia y activación para cada	

categoría emocional, para el grupo de pacientes con fibromialgia (FM) y el grupo control.....	102
Tabla 11: Resultados electrofisiológicas para la Tarea EST	104
Tabla 12: Resultados electrofisiológicos para la Tarea ECT.....	105
Tabla 13: Clasificación derivada de FIQ siguiendo la propuesta de de Souza et al., 2009.	118
Tabla 14: Clasificación basada en los criterios ACR 2010.	119



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Vías nociceptivas ascendente y descendente.	31
Figura 2: Matriz del dolor.....	32
Figura 3: Principales mecanismos implicados en la transición a dolor crónico sobre representación cartesiana de la sensación.	33
Figura 4: Modelo sobre los circuitos cerebrales involucrados en la transición del dolor agudo al crónico.....	34
Figura 5: Localización de los puntos sensibles en los criterios de clasificación para la Fibromialgia.	38
Figura 6: Interacción hipotética entre posibles mecanismos patogénicos y alteraciones nociplásticas en la fibromialgia.....	43
Figura 7: Primer estudio de resonancia magnética funcional en FM.....	46
Figura 8: Trazado obtenido en Cz para la secuencia completa de estímulos S1-S2 en pacientes con FM (azul) y grupo control (rojo).	74
Figura 9: Actividad eléctrica cerebral en respuesta a la estimulación auditiva en pacientes con fibromialgia (FM; línea continua) y controles sanos (GC; línea discontinua).	86
Figura 10: Actividad eléctrica cerebral en respuesta a la estimulación auditiva en pacientes con fibromialgia sin medicación con efectos centrales (UNMED; línea continua) o con medicación con efectos centrales (MED; línea discontinua).....	88
Figura 11: Potenciales evocados auditivos (PEAs) en los electrodos Fz y Cz provocados por los tonos de 70 dB (S1; línea azul), 90 dB (S2; línea negra) y 105 dB (S3; línea roja) en pacientes con fibromialgia (FM; línea continua) y controles sanos (GC; línea discontinua)..	90
Figura 12: Potenciales evocados auditivos (PEAs) en los electrodos Fz (arriba) y Cz (abajo) provocados por los tonos de 70 dB (S1; línea azul), 90 dB (S2; línea negra) y 105 dB (S3; rojo línea) en pacientes con FM sin medicación (UNMED), y con medicación (MED).	91

- Figura 13. Gran media de los PEs obtenidos en la tarea Stroop emocional (EST) en los electrodos Fz, FCz, Cz y Pz para los grupos FM (línea continua) y GC (línea discontinua), para palabras positivas (verde), negativas (rojo) y neutras (negro). 106
- Figura 14: Gran media de los PEs obtenidos en la tarea de categorización emocional (ECT) en los electrodos Fz, FCz, Cz y Pz para los grupos FM (línea continua) y GC (línea discontinua), para palabras positivas (verde), negativas (rojo) y neutras (negro). 106
- Figura 15: Grandes promedios de los potenciales evocados auditivos (PEAs) en Cz para cada nivel de intensidad y subgrupo (tipo I frente a tipo II y FM leve/moderada frente a grave). 120



LISTADO DE ABREVIATURAS

AAPT	ACTTION-APS Pain Taxonomy
ACR	American College of Rheumatology
ACTTION	The Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks
AEPs	Auditory Evoked Potentials
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ANOVA	Análisis de Varianza
APS	American Pain Society
BDI	Beck Depression Inventory
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CPM	Conditioned Pain Modulation
d	Indicador de tamaño del efecto d de Cohen
DMN	Default Mode Network
DNIC	Diffuse Noxious Inhibitory Control
DT	Desviación Típica
EEG	Electroencefalografía
EOG	Electro-oculograma
ERP	Event Related Potentials
EPN	Early Posterior Negativity
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FM	Fibromialgia
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FSQ	Fibromyalgia Survey Questionnaire
GC	Grupo Control
Hz	Hercio o Hertzio
IASP	International Association for the Study of Pain
KΩ	Kilo Ohmios
LPC	Late Positive Complex
MAE	Maniquí de Auto-evaluación

MMN	Mismatch Negativity
ms	Milisegundo
μV	Microvoltio
PEs	Potenciales Evocados
PEAs	Potenciales Evocados Auditivos
PELs	Potenciales Evocados por Láser
OMS	Organización Mundial de la Salud
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
QST	Quantitative Sensory Testing
RMf	Resonancia Magnética Funcional
SNC	Sistema Nervioso Central
SSS	Symptom Severity Score
TEP	Tomografía por Emisión de Positrones
tDCS	Transcranial direct current stimulation
TRs	Tiempos de Reacción
VAS	Visual Analogue Scale
WPI	Widespread Pain Index
χ^2	Chi cuadrado

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es una enfermedad de dolor crónico, que suele ir acompañada de múltiples síntomas como fatiga, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas o depresión, y que produce un importante impacto en la calidad de vida y disfunción en las personas que la padecen. A pesar de que en las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en su conocimiento, su etiología y fisiopatología todavía no se conocen completamente. En la actualidad existe consenso sobre la presencia de sensibilización central y alteración de los mecanismos de modulación endógena del dolor, aunque se desconoce qué desencadena estos procesos. Se ha propuesto que la hipersensibilidad de los pacientes con FM podría ser consecuencia de un patrón perceptual (hipervigilancia generalizada) y atencional (sesgos) disfuncionales, que contribuirían tanto al desarrollo como al mantenimiento de la FM; sin embargo, la evidencia existente al respecto no es concluyente.

El objetivo principal de este trabajo ha sido explorar la presencia de posibles disfunciones en los mecanismos de inhibición cortical, incrementos en la respuesta cerebral a estímulos no dolorosos, y sesgos atencionales hacia estímulos relacionados con la enfermedad en mujeres con FM. Para ello, se estudió la actividad electroencefalográfica (EEG) en 63 pacientes con FM y 60 controles sanas, durante la ejecución de tareas ampliamente investigadas y validadas: 1) un paradigma de pares de estímulos auditivos idénticos para analizar la modulación sensorial del componente P50 (preatencional); 2) un paradigma de tonos de intensidad creciente, para evaluar amplificación perceptual y disfunción de los mecanismos de inhibición ante estimulación muy intensa. En esta tarea, que se realizó en dos variantes para analizar la influencia de mecanismos atencionales *bottom-up* (presentación aleatoria) y *top-down* (presentación en bloques), se reclutó una muestra adicional de 28 pacientes y 30 controles; y 3) una tarea con palabras emocionales y relacionadas con la enfermedad, donde las participantes respondían al color (Stroop emocional) o al contenido (Categorización emocional) de las palabras, con la finalidad de evaluar la presencia de sesgos atencionales. Además, se realizó una aproximación a la

investigación sobre perfiles de pacientes que podrían compartir mecanismos fisiopatológicos comunes, comparando subgrupos de FM en una serie de variables clínicas y biomarcadores (hiperalgesia medida con algometría de presión, potenciales evocados).

Los resultados obtenidos no permiten confirmar que las pacientes con FM presenten déficits de modulación sensorial a nivel preatencional, ni tampoco una mayor respuesta cerebral ante estímulos de intensidad creciente, independientemente de la tarea utilizada. Sin embargo, se encontró un efecto significativo de la medicación, que podría haber afectado al patrón de resultados. En las tareas con palabras emocionales, los resultados conductuales indican la presencia de un sesgo atencional hacia palabras negativas y relacionadas con la enfermedad, pero este sesgo no es diferente del encontrado en el grupo control. En los índices electrofisiológicos, el patrón de resultados sugiere que las pacientes con FM dedican menos recursos atencionales al contenido emocional cuando éste es relevante para la tarea, lo que podría relacionarse con una dificultad en el procesamiento de las emociones. Por último, los subgrupos de pacientes presentaron distintos niveles de gravedad, asociada a mayores niveles de hiperalgesia y afectación de tipo afectivo, pero no diferencias en los índices de potenciales evocados.

Globalmente los resultados no apoyan la hipótesis de la hipervigilancia generalizada, que predice una mayor respuesta a estímulos nociceptivos y no nociceptivos en pacientes con FM, ni la presencia de sesgos atencionales. Nuestros resultados sugieren que la actividad cerebral asociada a estímulos auditivos, al menos en las fases iniciales de procesamiento, no es diferente entre pacientes y controles. Las diferencias pueden aparecer en fases más tardías, cuando se procesa el contenido emocional de los estímulos. Esta investigación ha permitido caracterizar la actividad cerebral asociada al procesamiento de estimulación no dolorosa en pacientes con FM. En el futuro, sería interesante continuar estudiando cómo la atención y la emoción modulan el procesamiento de estímulos dolorosos y no dolorosos, y también la validez de otros biomarcadores relacionados con la actividad cerebral.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain disease which has comorbid symptoms such as fatigue, sleep disorders, cognitive alterations or depression, and produces a significant impact on the quality of life and dysfunction in people who suffer from it. Although considerable progress has been made in recent decades, its aetiology and pathophysiology are still not fully understood. There is now consensus on the presence of central sensitization and altered endogenous pain modulation mechanisms, although it is not known what triggers these processes. It has been proposed that the hypersensitivity of FM patients could be a consequence of a dysfunctional perceptual (generalized hypervigilance) and attentional (biases) pattern, which would contribute to both the development and maintenance of FM; however, the existing evidence is inconclusive.

The main aim of this study was to explore the presence of possible dysfunctions in cortical inhibition mechanisms, increases in brain responses to non-painful stimuli, and attentional biases towards disease-related stimuli in women with FM. For this purpose, electroencephalographic (EEG) activity was studied in 63 FM patients and 60 healthy controls, during the execution of widely researched and validated tasks: 1) a paradigm with identical pairs of auditory stimuli to analyse sensory modulation of the P50 component (pre-attentional); 2) a paradigm with tones of increasing intensity to assess perceptual amplification and dysfunction of inhibitory mechanisms to very intense stimulation. In this task, which was performed in two variants to analyse the influence of bottom-up (random presentation) and top-down (block presentation) attentional mechanisms, an additional sample of 28 patients and 30 controls was recruited; and 3) a task with emotional and disease-related words, where participants responded to the colour (emotional Stroop) or content (emotional categorization) of the words, in order to assess the presence of attentional biases. In addition, an approach to the investigation of patients' profiles that might share common pathophysiological mechanisms was made by comparing FM subgroups on a number of clinical variables and biomarkers (hyperalgesia, evoked potentials).

The results obtained do not allow us to confirm that patients with FM present sensory modulation deficits at the pre-attentional level, nor a greater brain response to stimuli of increasing intensity, regardless of the task used. However, a significant effect of medication was found, which might have affected the pattern of results. In the emotional word tasks, the behavioural results indicate the presence of an attentional bias towards negative and disease-related words, but this bias is not different from that found in the control group. In the electrophysiological indices, the pattern of results suggests that FM patients devote fewer attentional resources to emotional content when it is task-relevant, which could be related to a difficulty in emotion processing. Finally, the subgroups of patients presented different levels of severity, associated with higher levels of hyperalgesia and affective impairment, but no differences in the evoked potentials indices.

Overall, the results do not support the hypothesis of generalized hypervigilance, which predicts a greater response to nociceptive and non-nociceptive stimuli, nor the presence of attentional bias in patients with FM. Our results suggest that brain activity associated with auditory stimuli, at least in the early stages of processing, is not different between patients and controls. Differences may appear in later phases, when the emotional content of the stimuli is processed. This research has allowed us to characterise the brain activity associated with the processing of non-painful stimulation in patients with FM. In the future, it would be interesting to study how attention and emotion modulates the processing of painful and non-painful stimuli, and also to assess the validity of other brain activity biomarkers.

PRESENTACIÓN

El dolor es una experiencia multidimensional intrínsecamente desagradable y aversiva que cumple una función protectora, informando sobre la existencia o amenaza de una lesión o un daño. Sin embargo, algunas personas sufren dolor durante períodos prolongados de tiempo, sin que la presencia de este dolor tenga una clara función. En estos casos el dolor crónico se convierte en una enfermedad en sí mismo con un impacto devastador en la calidad de vida, el bienestar y el funcionamiento de las personas que lo sufren.

Desde la investigación en neurociencia es posible mejorar el conocimiento básico y la comprensión de los mecanismos neurales y psicosociales implicados en el dolor crónico. La evidencia generada subraya la idea de que el dolor crónico no puede ser considerado únicamente un estado perceptual alterado, sino la manifestación de diversas alteraciones a nivel neural, cognitivo, emocional y conductual. Además, la investigación en neurociencia puede aportar evidencias que permitan seguir avanzando en la prevención, identificación temprana y desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos más efectivos y personalizados.

La Fibromialgia (FM) es un caso paradigmático de dolor crónico. Es una compleja enfermedad de etiología desconocida cuyo síntoma central es el dolor crónico y generalizado, además de caracterizarse por la presencia de múltiples síntomas y comorbilidades. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y de su tratamiento en las últimas décadas, todavía continúa siendo una entidad clínica controvertida y con ausencia de un consenso claro en cuanto a su etiología y patogénesis. Esto genera problemas en su diagnóstico y tratamiento, lo que contribuye al malestar y sufrimiento de las personas que la padecen. Por ello, la investigación sobre los mecanismos fisiológicos y psicológicos subyacentes es de crucial importancia para seguir avanzando en el entendimiento y caracterización de este trastorno.

Este trabajo forma parte de una línea más amplia de investigación que tiene como objetivo profundizar en los mecanismos neurobiológicos, cognitivos y psicosociales de la fibromialgia, y la búsqueda de biomarcadores e intervenciones eficaces. En los últimos años, en el contexto de esta línea de investigación, hemos investigado los mecanismos de procesamiento cerebral mediante electroencefalografía (EEG) en pacientes con FM y se ha evaluado la eficacia de tratamientos basados en la neuromodulación como la estimulación transcraneal con corriente directa (*transcranial direct current stimulation*, tDCS). Paralelamente también hemos validado instrumentos y métodos de evaluación de la FM, aportando evidencias sobre el perfil clínico de esta enfermedad¹.

El objetivo de la presente investigación es la caracterización del procesamiento cerebral ante estimulación no dolorosa en pacientes con FM en comparación con personas sanas, empleando como herramienta los potenciales evocados. Estudiar la actividad cerebral nos permite valorar, de manera directa, la existencia de mecanismos de amplificación sensorial o de procesos atencionales disfuncionales en esta patología, así como analizar el potencial de estos biomarcadores centrales y su relación con las principales variables clínicas.

En el capítulo 1 de esta tesis se pretende ofrecer una revisión del conocimiento actual sobre dolor crónico y FM, y las principales evidencias científicas y líneas de investigación en relación a los objetivos de esta tesis. El capítulo 2 presenta los objetivos generales. En los capítulos 3, 4, 5 y 6 se presentan los resultados de los cuatro estudios que conforman la presente investigación, y la discusión y conclusiones específicas de cada uno de ellos. Finalmente, el capítulo 7 incluye la discusión global de los resultados, resaltando las aportaciones de esta tesis al conocimiento de la fibromialgia en el contexto de la investigación actual, así como sus limitaciones, principales cuestiones no resueltas y posibles líneas de investigación futura. En el capítulo 8 se recogen las conclusiones y las implicaciones teóricas y clínicas de esta investigación.

¹ Las publicaciones derivadas de los datos y objetivos de esta tesis doctoral pueden consultarse en el Anexo 1.

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que alrededor del 20% de la población a nivel mundial podría sufrir dolor crónico (Kennedy, Roll, Schraudner, Murphy, & McPherson, 2014; Reid et al., 2011). Concretamente en Europa, los datos indican que el 19% de los adultos presentan alguna patología de dolor crónico, con un impacto negativo en la calidad de vida y en el funcionamiento físico y bienestar psicosocial (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006; van Hecke, Torrance, & Smith, 2013). Dados los cambios demográficos y del estilo de vida, estas cifras podrían aumentar en el futuro. El dolor crónico también supone un gran problema socioeconómico, tanto para las personas que lo sufren a nivel individual, como para la sociedad y los sistemas sanitarios (Leadley, Armstrong, Lee, Allen, & Kleijnen, 2012). A pesar de que en las últimas décadas se ha avanzado considerablemente en el conocimiento sobre los mecanismos subyacentes al dolor crónico, su evaluación y tratamiento continúan siendo un reto desde el punto de vista clínico (Vardeh, Mannion, & Woolf, 2016). Debido a ello se ha destacado la urgente necesidad de investigación para el desarrollo de biomarcadores y de nuevos tratamientos, más eficaces e individualizados, para lo cual es necesario conocer los mecanismos implicados en la cronificación del dolor y en las diferentes enfermedades de dolor crónico (Reckziegel et al., 2019).

Esta necesidad de investigación es, si cabe, más apremiante en el ámbito de la fibromialgia, por varios motivos; 1) su alta prevalencia, estimada en alrededor del 2% de la población general (Queiroz, 2013; Wolfe, Ross, Anderson, Russell, & Hebert, 1995) 2) el desconocimiento existente sobre sus causas (Clauw, 2014; Sarzi-Puttini, Giorgi, Marotto, & Atzeni, 2020; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011) 3) la falta de marcadores diagnósticos (Dadabhoy, Crofford, Spaeth, Russell, & Clauw, 2008; Hackshaw, 2021; Mease et al., 2009; Mease et al., 2011); y 4) la ausencia de tratamientos eficaces (Ablin et al., 2013; Macfarlane et al., 2017). El presente estudio pretende contribuir a mejorar el conocimiento sobre esta enfermedad. Antes de entrar a revisar el estado del arte sobre esta patología vamos a explicar brevemente qué es el dolor, cómo se clasifican los estados de dolor crónico, y cuáles son los mecanismos fisiológicos subyacentes a la experiencia de dolor.

1.1 DOLOR: DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y MECANISMOS FISIOLÓGICOS

1.1.1 Definición de dolor

En primer lugar, es preciso señalar la diferencia entre nocicepción y dolor. La nocicepción es el proceso neural de codificación y procesamiento de los estímulos nocivos. Por encima de determinados umbrales, los estímulos mecánicos, térmicos y químicos son detectados por los nociceptores, que responden a rangos extremos o características específicas de los estímulos, y codifican esas propiedades en patrones de actividad neural (Loeser & Treede, 2008). Mientras que el dolor es un proceso subjetivo, la nocicepción se refiere al proceso fisiológico subyacente. Aunque la nocicepción es un elemento central en muchos estados dolorosos, el dolor puede ocurrir sin nocicepción periférica y viceversa.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) define el dolor como "una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño". En líneas generales, el dolor puede ser clasificado en dolor agudo y crónico (International Association for the Study of Pain, 1994). El dolor agudo forma parte de un sistema adaptativo que actúa como una señal de alarma ante un daño presente o inminente, y desempeña una importante función para preservar o restaurar la integridad física (Julius & McCleskey, 2007). Sin embargo, en los estados de dolor crónico el dolor deja de cumplir esta función protectora, y persiste en el tiempo sin un objetivo fisiológico (Millan, 1999). Se considera dolor crónico a aquel que persiste o recurre más de 3-6 meses (International Association for the Study of Pain, 2012; Merskey & Bogduk, 1994).

A continuación, se abordan las propuestas actuales para la clasificación del dolor crónico.

1.1.2 Clasificación del dolor crónico

En la Tabla 1 se resumen las principales propuestas de clasificación, realizadas siguiendo distintos criterios. Desde el punto de vista del mecanismo de acción, los estados de dolor crónico tradicionalmente se han clasificado en nociceptivo o neuropático (International Association for the Study of Pain). Sin embargo, esta clasificación no consideraba a grupos de pacientes con enfermedades como la FM u otros tipos de dolor crónico primario, por lo que en la actualidad se ha propuesto una

clasificación mecanicista basada en cuatro grupos: neuropático, nociceptivo, nociplástico y dolor de origen desconocido (Kosek et al., 2016). En la propuesta para la CIE-11 se reconocen 7 categorías discretas, que pueden ser perfiladas con especificadores sobre la gravedad del dolor (intensidad, discapacidad asociada o malestar emocional), el curso temporal del dolor o la presencia de factores psicosociales (Treede et al., 2019; Treede et al., 2015). La ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT) plantea una taxonomía para la clasificación del dolor crónico según la localización anatómica o sistema afectado, teniendo en cuenta la evaluación de cinco dimensiones: 1) criterios diagnósticos; 2) hallazgos frecuentes; 3) comorbilidades; 4) consecuencias neurobiológicas, psicosociales y funcionales del dolor crónico, y 5) mecanismos neurobiológicos y psicosociales, factores de riesgo y protectores (Fillingim et al., 2014).

Tabla 1: Principales propuestas actuales para la clasificación del dolor crónico

CLASIFICACIÓN	IASP Terminology Task Force (Kosek et al., 2016)	CIE-11 (Treede et al., 2019)	ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT) (Fillingim et al., 2014)
CRITERIO	Mecanismo de acción	Categorías diagnósticas	Sistema/región afectados
CATEGORÍAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor nociceptivo: daño real o potencial del tejido no neural. 2. Dolor neuropático: lesión o patología del SN somatosensorial. 3. Dolor nociplástico: alteración de la nocicepción sin evidencia clara de daño en tejidos ni patología en el SN. 4. Dolor de origen desconocido: no puede ser clasificado en ninguna de las categorías anteriores. Denominado previamente idiopático. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor crónico primario (e.g. síndrome de colon irritable, fibromialgia). 2. Dolor crónico relacionado con el cáncer (e.g. oncológico, post-quimioterapia). 3. Dolor crónico post-quirúrgico o post-traumático (e.g. tras amputación o quemaduras). 4. Dolor neuropático crónico, causado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial, (e.g. dolor crónico polineuropático). 5. Dolor crónico de cabeza u orofacial. 6. Dolor visceral crónico secundario, originado en las cavidades torácica, abdominal, pélvica, o en órganos internos de cuello o cabeza. 7. Dolor musculoesquelético crónico secundario, debido a una dolencia en los huesos, articulaciones, músculos o tejidos blandos (e.g. osteoartritis). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sistema nervioso central o periférico (dolor neuropático central o periférico). 2. Sistema musculoesquelético (osteoartritis y patologías relacionadas, dolor de espalda, dolor miofascial, dolor crónico generalizado, fibromialgia). 3. Región orofacial y cabeza (cefaleas, trastorno temporomandibular, otros dolores orofaciales). 4. Localización del dolor en regiones viscerales, pélvica y genitourinaria. 5. Dolor asociado a otras enfermedades (ej. dolor oncológico).

En los últimos años también se ha reconocido el concepto de enfermedades de dolor coexistentes, como un conjunto de enfermedades caracterizadas por dolor crónico que podrían compartir un mecanismo etiopatogénico común (por ejemplo, la sensibilización central), entre ellas la FM, el trastorno temporomandibular o el síndrome de fatiga crónica (Clauw, 2014).

En resumen, aunque en la actualidad existen diversas taxonomías y propuestas para la clasificación del dolor crónico, para su diagnóstico se tiene en cuenta el criterio temporal (dolor que persiste más allá de tres meses) y se clasifica según la gravedad, el tipo y/o la causa del dolor (International Association for the Study of Pain, 2012; Treede et al., 2019). La tendencia actual es tener en cuenta los factores psicológicos y sociales como aspectos relevantes (Fillingim et al., 2014; Nicholas et al., 2019; Treede et al., 2019). En general, las evidencias disponibles avalan el enfoque biopsicosocial, en el que los factores psicológicos y sociales interactúan con los factores biomédicos, dando lugar a la experiencia del dolor, síntomas y discapacidad asociados (Gatchel, Peng, Peters, Fuchs, & Turk, 2007).

En cuanto a la FM, en la actualidad la CIE-11 la clasifica como una patología de dolor crónico primario y generalizado, cuyo mecanismo de acción es nociplástico (Treede et al., 2019). La propuesta de la AAPT clasifica a la FM como una enfermedad de dolor crónico musculoesquelético (Fillingim et al., 2014). En el apartado 1.2 se profundiza en los criterios de clasificación específicos para la FM.

1.1.3 Mecanismos fisiológicos del dolor

Según la visión cartesiana clásica, el dolor se consideraba un sistema en el que la señal dolorosa se transmitía pasivamente a lo largo de los canales sensoriales al cerebro. Toda la investigación que se ha ido acumulando sobre el procesamiento del dolor en humanos ha puesto de manifiesto que el cerebro juega un papel muy relevante y activo en la percepción del dolor. Esto ha permitido pasar de la visión cartesiana, en la que el dolor era considerado un sistema pasivo, a la concepción actual, que subraya que el dolor experimentado ante una misma entrada sensorial puede variar considerablemente, dado que está influenciado por factores cognitivos y emocionales, como la atención, las expectativas, las experiencias previas o el estado de ánimo (Baliki & Apkarian, 2015; Bingel & Tracey, 2008).

Una vez que el nociceptor es activado, la señal se transmite fundamentalmente a través de fibras A δ (mielinizadas, de conducción rápida y asociadas al dolor primario) y C (no mielinizadas, de conducción lenta y asociadas al dolor secundario) hasta el asta dorsal de la médula espinal, donde se producen sinapsis con neuronas de segundo orden que se proyectan predominantemente al núcleo ventral posterior del tálamo vía el tracto espinotalámico. Desde el tálamo se establecen sinapsis con neuronas de tercer orden a varias zonas corticales y subcorticales (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005; Purves, Augustine, & Fitzpatrick, 2001) (vías ascendentes del dolor; figura 1A).

La señal nociceptiva puede ser modulada a través de proyecciones descendentes que suponen un mecanismo endógeno de control del dolor (Gebhart, 2004). Éstas se originan en diferentes zonas corticales, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, núcleos de raphe y otros núcleos de la médula rostral ventral (Bingel & Tracey, 2008; Heinricher, Tavares, Leith, & Lumb, 2009; Purves et al., 2001) (vías descendentes del dolor; Figura 1B).

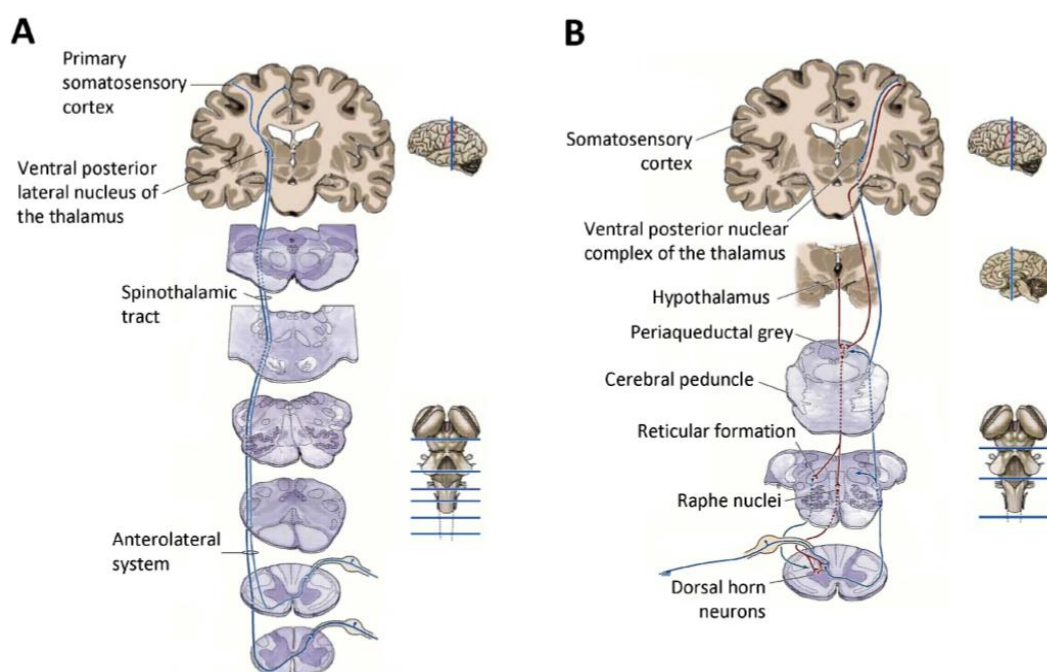


Figura 1: Vías nociceptivas ascendente y descendente. A) Sistema espinotalámico que transporta información sobre el dolor y la temperatura de las partes inferior y superior del cuerpo. B) Sistemas descendentes que modulan la transmisión de señales nociceptivas ascendentes. Estos sistemas modulatorios se originan en varias áreas corticales, el hipotálamo, la materia gris periacueductal del cerebro medio, los núcleos raphe y otros núcleos de la médula ventral rostral. Tomado de:

Purves et al., 2001. Copyright © 2001, Sinauer Associates, Inc. Con permiso de Oxford Publishing Limited.

La constatación de que las señales dolorosas activan una compleja red de zonas y estructuras corticales, entre las que destacan el córtex somatosensorial primario y secundario, el córtex insular y el córtex cingulado anterior, llevó a acuñar el término “matriz del dolor” (*pain matrix*) para referirse a ella (Schweinhart & Bushnell, 2010) (Figura 2). Sin embargo, se ha cuestionado que esta red sea específica para el procesamiento del dolor, dado que estas mismas áreas cerebrales están implicadas en el procesamiento no nociceptivo de estímulos relevantes. Así, se ha propuesto que esta matriz podría constituir una red implicada en la detección de eventos sensoriales salientes, con la finalidad de priorizar el acceso a funciones atencionales y ejecutivas (Iannetti & Mouraux, 2010; Legrain, Iannetti, Plaghki, & Mouraux, 2011).

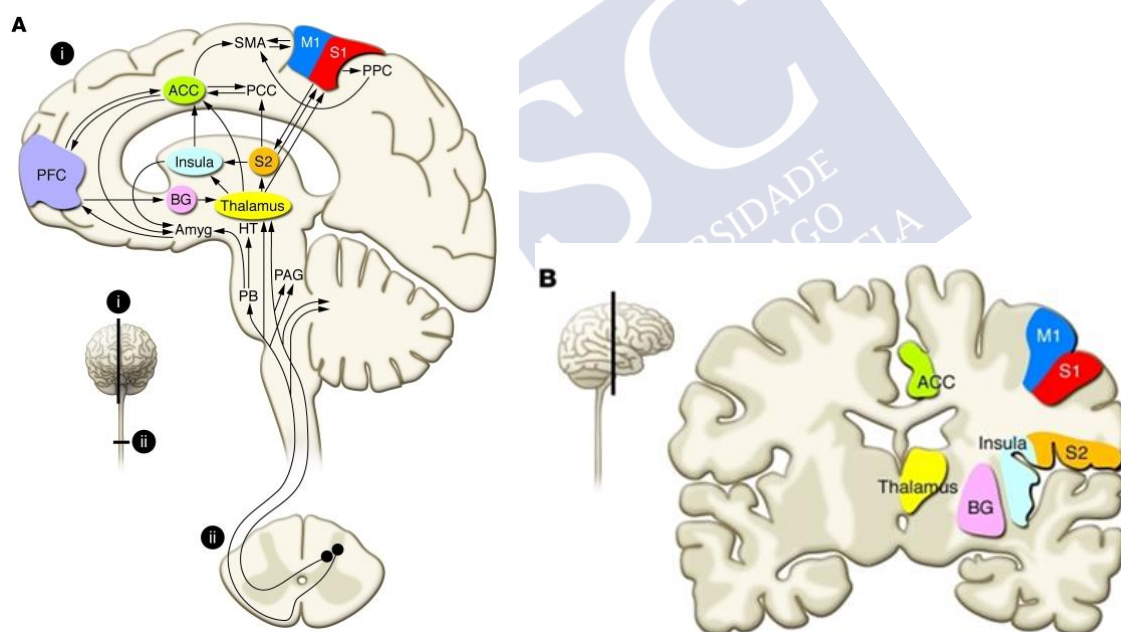


Figura 2: Matriz del dolor. (A) Representación esquemática de la vía ascendente y regiones implicadas en el procesamiento del dolor. (B) Ubicaciones de regiones cerebrales implicadas en la percepción del dolor superpuestas a una resonancia magnética anatómica (corte coronal). Rojo, S1 (córtex somestésico primario); naranja, S2 (córtex somestésico secundario); verde, ACC (córtex cingulado anterior); azul claro, ínsula; amarillo, tálamo; violeta, PFC (córtex prefrontal); azul oscuro, M1 (corteza motora primaria). SMA, área motora suplementaria; PCC, córtex cingulado posterior; BG, ganglios basales; HT, hipotálamo; Amyg, amígdala; PB, núcleos parabraquiales. Tomado de: Schweinhart & Bushnell, 2010. Copyright © 2010, American Society for Clinical Investigation. Con permiso de American Society for Clinical Investigation.

El dolor crónico refleja una transición de una patología aguda y sintomática a un dolor persistente y autónomo que podría estar causado por cambios neuroplásticos en el

sistema nervioso periférico y/o central (Vardeh et al., 2016), como tratamos de sintetizar a continuación.

Sobre la transición de estados de dolor agudo a dolor crónico, durante años ha predominado un punto de vista periferialista, que ha dado relevancia a la búsqueda de lesiones o disfunciones en el sistema nociceptivo periférico. En la actualidad se considera que el dolor crónico es el resultado tanto de cambios periféricos (reorganización periférica de la señalización aferente, aumento de la sensibilidad de los nociceptores), como de procesos de sensibilización central, y cambios en la estructura y función cerebral (Baliki & Apkarian, 2015; Bingel & Tracey, 2008; Tatu et al., 2017) (Figura 3).

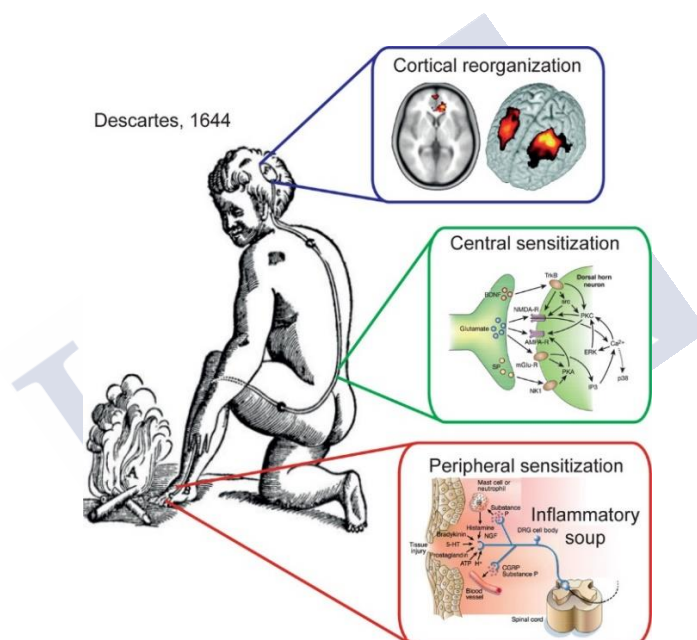


Figura 3: Principales mecanismos implicados en la transición a dolor crónico sobre representación cartesiana de la sensación. Tomado de: Baliki & Apkarian, 2015. Copyright © 2015 Elsevier Inc. Con permiso de Elsevier.

Diferentes estudios en animales y humanos han puesto de manifiesto que el dolor crónico está asociado a importantes cambios funcionales y estructurales en el SNC. Estos cambios podrían ser debidos a lo que se ha denominado “plasticidad maladaptativa”, que supondría una neuroplasticidad que afectaría tanto a los sistemas implicados en la modulación del dolor como a cambios globales en la conectividad funcional y estructura cerebral (May, 2008; Tatu et al., 2017). Esta reorganización podría explicar por qué las personas continúan teniendo dolor a pesar de no estar presente el estímulo nociceptivo. Algunas de las áreas cerebrales principalmente

implicadas en el dolor crónico son el córtex prefrontal y áreas subcorticales como la amígdala, el hipocampo y áreas estriadas (Apkarian, Baliki, & Farmer, 2013; Apkarian & Reckziegel, 2019; Baliki & Apkarian, 2015; Hashmi et al., 2013; May, 2008). La presencia de alteraciones en las redes mesolímbico-prefrontales en el dolor crónico, ha llevado incluso a establecer un paralelismo con la reorganización de los circuitos del aprendizaje motivacional en las adicciones (Apkarian et al., 2013) (Figura 4).

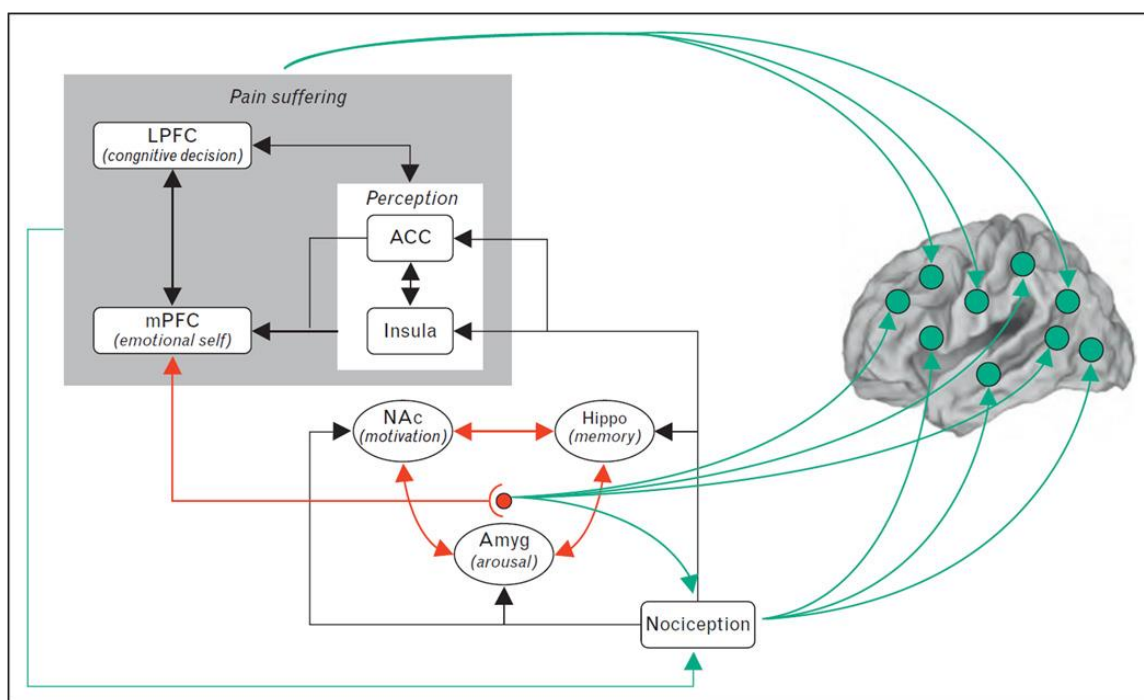


Figura 4: Modelo sobre los circuitos cerebrales involucrados en la transición del dolor agudo al crónico. La información nociceptiva, modulada por los procesos de sensibilización periférica y central, afecta a los circuitos límbicos. La interacción de los circuitos límbicos con los procesos prefrontales determina el nivel en el que una determinada condición de dolor pasa a un estado más emocional. El circuito límbico también proporciona señales de aprendizaje/modulación al resto de la corteza induciendo distorsiones funcionales y anatómicas que reflejan las estrategias de sufrimiento y afrontamiento. (LPFC, corteza prefrontal lateral; mPFC, corteza prefrontal medial; ACC, corteza cingulada anterior; NAc, núcleo accumbens; Amyg, amígdala; Hippo, hipocampo). Tomado de: Apkarian et al., 2013. Con permiso de Wolter Kluwer Health, Inc.

Estos cambios en la estructura y función cerebral asociados al dolor crónico podrían influenciar el procesamiento de la información sensorial, tanto nociceptiva (Apkarian et al., 2005; Wiech, Ploner, & Tracey, 2008), como no nociceptiva (Fontanini & Katz, 2008; Gilbert & Sigman, 2007). Por ello, se ha propuesto que el estudio del procesamiento de estímulos no dolorosos en patologías de dolor crónico puede proporcionar interesantes conocimientos sobre los cambios cerebrales asociados a la

cronificación (Apkarian, Baliki, & Geha, 2009; Apkarian, Hashmi, & Baliki, 2011) o incluso se ha propuesto como estrategia para monitorizar la cronificación del dolor con aplicación en la práctica clínica (Guo, Wang, Sun, & Wang, 2016).

La presente investigación se enmarca en esta línea de trabajo, y pretende aportar evidencia sobre el procesamiento cerebral de estímulos no dolorosos en una enfermedad aún desconocida, la fibromialgia (FM).

1.2 FIBROMIALGIA: UN SÍNDROME DE DOLOR CRÓNICO COMPLEJO

1.2.1 Definición, principales características, criterios diagnósticos y tratamiento de la FM

Definición y principales características

Se cree que la enfermedad actualmente denominada Fibromialgia comenzó a reconocerse y estudiarse en el siglo XVI. Sin embargo, no fue hasta el 1981 cuando la comunidad médica aceptó esta entidad diagnóstica. En 1987 el American College of Rheumatology (ACR) creó un comité para establecer los criterios diagnósticos (Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) la reconoció como una enfermedad reumatológica en 1992, y se tipificó en la CIE-10 dentro del apartado M79 (Otros trastornos de los tejidos blandos, código M79.7). Posteriormente la IASP recogió el diagnóstico de FM con el código X33.X8a.

El Síndrome de Fibromialgia o Fibromialgia (FM) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de dolor crónico musculoesquelético generalizado, con bajo umbral de dolor (hiperalgesia) y alodinia (dolor producido por estímulos habitualmente no dolorosos). La presencia del dolor crónico suele coexistir con otros síntomas, fundamentalmente fatiga, problemas de sueño, problemas cognitivos, depresión y ansiedad, pero también pueden estar presentes parestesias, rigidez articular, cefaleas o sensación de tumefacción en las extremidades (Clauw, 2014; Häuser et al., 2015; Mease et al., 2007; Mease et al., 2005; Mease et al., 2011; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

El curso natural de la FM es generalmente crónico, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas a lo largo del tiempo (Clauw, 2014; Häuser et al., 2015; Mease et al., 2007; Mease et al., 2005; Mease et al., 2011; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011).

En cuanto a la disfunción cognitiva, aproximadamente el 75% de las pacientes con FM informan de problemas cognitivos (habitualmente denominados “FibroFog”), habiéndose encontrado una asociación entre su presencia y los principales síntomas de la FM. El impacto cognitivo autoinformado ha sido confirmado en estudios con test neuropsicológicos, que han puesto de manifiesto peor ejecución en todos los dominios de la función cognitiva, sobre todo en atención selectiva, respuesta inhibitoria y memoria (Bell et al., 2018).

La FM también se ha asociado a dificultades en el procesamiento emocional, como en el reconocimiento de las emociones y alexitimia, entendida como un constructo psicológico que hace referencia tanto a la dificultad en el procesamiento cognitivo emocional como a un déficit en la regulación emocional (Hassett et al., 2008; van Middendorp et al., 2008; Weiß, Winkelmann, & Duschek, 2013). Diferentes estudios han informado de altos niveles de alexitimia en FM, lo que sugiere la presencia de una regulación emocional disfuncional, que podría estar relacionada con el hiperarousal y amplificación de sensaciones físicas e hipersensibilidad descritos en estos pacientes (Di Tella & Castelli, 2013; Di Tella et al., 2015). Además, estas alteraciones en el procesamiento emocional se han asociado a un aumento del dolor y de la discapacidad en FM (Trucharte et al., 2020). Por otro lado, los pacientes con FM presentan una alta prevalencia de ideación y conducta suicida, así como mayor riesgo de muerte por suicidio (Calandre, Rico-Villademoros, & Slim, 2018; Gill et al., 2020; Triñanes, González-Villar, Gómez-Perretta, & Carrillo-de-la-Peña, 2015).

Después de la osteoartritis, la FM es la segunda enfermedad reumatológica más frecuente (McBeth, 2007; Vincent et al., 2013; Wolfe et al., 1995). La prevalencia de la FM es del 2% en la población general (Wolfe et al., 1995; Queiroz, 2013), aunque dependiendo de los criterios empleados ésta puede oscilar entre el 2-8% de la población (Fayaz, Croft, Langford, Donaldson, & Jones, 2016; Vincent et al., 2013; Wolfe et al., 1995). Es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción de 9:1 en muestras clínicas, aunque en encuestas poblacionales la proporción es de 3:1 (Crofford, 2012). La incidencia de FM es más alta en pacientes

con dolor preexistente y también mayor en pacientes con comorbilidades (Creed, 2020). Algunas estimaciones apuntan a que la frecuencia de FM en pacientes con enfermedades reumatológicas, degenerativas o inflamatorias podría ser del 20% o más (Crofford, 2012). En estos casos de FM en presencia de otras patologías médicas la incidencia es más similar entre hombres y mujeres (Creed, 2020).

Existe evidencia que apunta a que la presentación clínica podría ser diferente en el caso de los hombres y las mujeres, y aunque todavía no se conocen las causas exactas de las diferencias, se cree que podrían deberse a la interacción de factores biológicos, psicológicos y socioculturales (Yunus, 2002).

Su prevalencia es muy similar en diferentes países, culturas, grupos étnicos y en cualquier nivel socioeconómico (McBeth, 2007), aunque existen variaciones relacionadas sobre todo con el método de análisis (Sarzi-Puttini et al., 2020). La prevalencia de la FM en España es de 2.4%, y es significativamente más frecuente en mujeres (2.4%) que en hombres (0.2%). También es más frecuente en el rango de edad entre los 40-49 años (Mas, Carmona, Valverde, Ribas, & Group, 2008).

Una reciente revisión señala que los factores de riesgo incluyen dificultades durante la infancia, eventos vitales estresantes o estilos de vida adversos, enfermedades preexistentes (incluyendo trastornos de dolor regionales), problemas de sueño, fatiga, síntomas somáticos, percepción de salud negativa y depresión (Creed, 2020).

El dolor, la discapacidad, y los síntomas asociados, reducen de forma significativa la calidad de vida de los pacientes. Algunos estudios indican que la FM podría impactar de forma más negativa en la calidad de vida que otras enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes (Häuser et al., 2015; Mease et al., 2005). Este impacto se refleja en los costes sanitarios asociados. Los costes sociales indirectos también son altos, principalmente debido a la pérdida de productividad laboral (Cabo-Meseguer, Cerdá-Olmedo, & Trillo-Mata, 2017; Sarzi-Puttini et al., 2020). En España los costes económicos se han estimado en más de 12.993 millones de euros anualmente, teniendo en cuenta costes directos e indirectos (Cabo-Meseguer, Cerdá-Olmedo, & Trillo-Mata, 2017).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico debido a que su patogénesis es desconocida y a la falta de biomarcadores fiables. En la actualidad el diagnóstico se realiza por exclusión de otras causas (Clauw, 2014; Mease et al., 2007; Mease et al., 2005; Mease et al., 2011; Schmidt-Wilcke & Clauw, 2011; Crofford, 2012).

Durante las últimas décadas se han sugerido diferentes propuestas para la clasificación de la FM, con un intenso debate sobre el concepto de FM como único diagnóstico o como condición concomitante a otros trastornos (Häuser, Sarzi-Puttini, & Fitzcharles, 2019).

Los criterios diagnósticos actuales parten del trabajo de Smythe y Moldofsky (Smythe & Moldofsky, 1977), quienes propusieron por primera vez la evaluación de los puntos sensibles y el requerimiento de dolor generalizado. Posteriormente, en 1981, Yunus et al propusieron formalmente unos criterios que incluían puntos dolorosos y la presencia de dolor generalizado en más de 3 puntos anatómicos (Yunus, Masi, Calabro, Miller, & Feigenbaum, 1981). En 1990 el ACR definió los criterios de clasificación de la FM, tras la realización de un amplio estudio multicéntrico y el consenso de especialistas en Reumatología (Wolfe et al., 1990). El primer criterio requiere la presencia de historia de dolor generalizado durante al menos 3 meses (definido como dolor en 4 cuadrantes corporales y dolor axial) y el segundo la presencia de dolor en al menos 11 de 18 puntos sensibles (Figura 5)



Figura 5: Localización de los puntos sensibles en los criterios de clasificación para la Fibromialgia. Tomada de: Wolfe et al., 1990. Imagen basada en “Las tres Gracias” del pintor francés Jean-Baptiste Regnault (1793). Con permiso de John Wiley and Sons.

Aunque los criterios del ACR de 1990 fueron ampliamente reconocidos tanto en la investigación como en el ámbito clínico, en 2010 se propusieron unos criterios alternativos sin el requerimiento de la evaluación de los puntos sensibles, con el objetivo de favorecer su uso en Atención Primaria. Esta nueva propuesta no requiere de un examen físico, sino que se basa en el recuento de 19 áreas dolorosas (*Widespread Pain Index*, WPI) y la evaluación de síntomas mediante una escala (*Symptom Severity Scale*, SSS) (Wolfe et al., 1990). La SSS evalúa la gravedad de la presencia de los síntomas principales en FM (fatiga o cansancio, sueño no reparador y síntomas cognitivos) y de otros síntomas somáticos.

En 2011, se publicó una modificación para poder completar la información sobre los criterios de forma autoaplicada (autoinforme), y favorecer la investigación. Los criterios del 2011, además del WPI y la SSS, aportan un índice de gravedad de la FM (*Fibromyalgia Severity Score*), que es la suma de las escalas previamente mencionadas. Los autores de los criterios 2011 sugerían su uso para la investigación, pero no en el ámbito clínico (Wolfe et al., 2011). En 2015, Wolfe et al. propusieron la *Polysymptomatic Distress Scale* (PSD) (suma de WPI y SSS) como índice de gravedad, con una nueva denominación, pero sin cambios en el contenido. En 2016 se publicaron unos nuevos criterios, que tratan de refundir los de 2010 y 2011 e incorporan modificaciones teniendo en cuenta su uso tanto en la práctica clínica como en la investigación. La principal modificación fue la introducción del “criterio de dolor generalizado” (criterio 1), con el objetivo de excluir del diagnóstico los síndromes de dolor regional. Los criterios de 2016 son (Wolfe et al., 2016):

- 1) Dolor generalizado, definido como dolor en 4/5 regiones.
- 2) Síntomas presentes en un nivel similar durante 3 meses.
- 3) *Widespread Pain Index* (WPI) ≥ 7 y *Symptom Severity Scale* (SSS) ≥ 5 , ó WPI de 4–6 y SSS ≥ 9 .
- 4) El diagnóstico de fibromialgia se realiza de forma independiente a otros diagnósticos. Un diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes.

A pesar del apoyo y la adherencia de los clínicos e investigadores a los criterios propuestos por el ACR en 1990, cabe tener en cuenta que estos criterios fueron definidos como criterios de clasificación y no como criterios diagnósticos, es decir

diseñados con la finalidad de ser empleados en la investigación, y por ello se ha argumentado que podrían no incluir todas las consideraciones necesarias para realizar un diagnóstico clínico.

Según la clasificación de la IASP para la CIE-11, la FM es una forma de dolor crónico primario generalizado, definido como dolor en un mínimo de 4 o 5 regiones corporales (en al menos 3 o 4 cuadrantes corporales) y que se asocia a trastornos del sueño, disfunción cognitiva y síntomas somáticos. Los síntomas deben de estar presentes en un nivel similar durante los últimos 3 meses y no se explican mejor por ningún otro diagnóstico. Algunos criterios diagnósticos sugieren reservar el término FM para las formas más graves de dolor crónico generalizado, teniendo en cuenta el espectro de presentaciones existentes, aunque este enfoque todavía no ha sido validado ni es totalmente aceptado (Nicholas et al., 2019).

Recientemente Arnold et al. han propuesto un marco diagnóstico multidimensional para la clasificación de la FM (Arnold et al., 2019):

- 1) criterios diagnósticos: incluye la presencia de dolor generalizado, fatiga moderada-grave y problemas del sueño, todos ellos al menos de 3 meses de evolución;
- 2) hallazgos que apoyan el diagnóstico: evaluación de los puntos sensibles, problemas cognitivos, rigidez y sensibilidad (por ejemplo, a las luces, ruido, cambios de temperatura);
- 3) comorbilidades: múltiples trastornos somáticos de dolor, trastornos mentales u otras enfermedades reumáticas;
- 4) impacto en calidad de vida y funcionamiento, factores de riesgo.

Otro de los retos del diagnóstico de la FM es el correcto diagnóstico diferencial. El dolor crónico generalizado es el síntoma cardinal de la fibromialgia, pero puede ser un síntoma de otras enfermedades. Por ello es importante descartar la existencia de otras patologías que puedan explicar el dolor. Aunque los criterios del ACR de 1990 plantean que el diagnóstico de FM es válido a pesar de la presencia de otras enfermedades, los criterios del 2010 requieren la exclusión de otras enfermedades que puedan explicar el dolor.

Las principales enfermedades que deberían ser consideradas en el diagnóstico diferencial en un paciente con dolor crónico generalizado son enfermedades musculoesqueléticas (e.g., poliartritis inflamatoria, polimialgia reumática, espondiloartritis inflamatoria, síndrome de dolor miofascial, síndrome de hipermovilidad), neurológicas (e.g, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o neuropatías periféricas), endocrinas/metabólicas, trastornos mentales (trastorno de ansiedad generalizado, dolor somatomorfo) y relacionadas con efectos de los tratamientos (Häuser et al., 2019).

Tratamiento

Teniendo en cuenta la complejidad y heterogeneidad de los síntomas y que la etiopatogenia se desconoce, el tratamiento de la FM también continúa siendo un reto (Häuser et al., 2019). La última actualización de la guía EULAR (*European League Against Rheumatism*) recomienda que se dé prioridad al tratamiento no farmacológico inicialmente (ejercicio físico, terapias psicológicas), y solo considerar el tratamiento farmacológico como segunda opción terapéutica (Macfarlane et al., 2017). Es interesante destacar que algunos de los tratamientos farmacológicos que han demostrado mayor eficacia en FM actúan modulando la acción de redes cerebrales, más que actuar solo a nivel espinal, lo que incide en la relevancia de los mecanismos centrales del dolor (Ablin et al., 2013; Schmidt-Wilcke & Diers, 2017).

Aunque puede obtenerse una mejoría clínica significativa, la completa resolución de los síntomas no es frecuente con ninguno de los tratamientos empleados en la actualidad (Schmidt-Wilcke & Diers, 2017). Por ello, el tratamiento de la FM es un campo de gran interés desde el punto de vista de la investigación. En la actualidad están siendo investigadas terapias farmacológicas y no farmacológicas prometedoras. Entre las no farmacológicas destacan las técnicas de neuromodulación y los tratamientos psicológicos, que en un futuro podrían permitir un manejo clínico más individualizado y efectivo. A este respecto se ha señalado que los aspectos cognitivos y emocionales deben ser investigados en FM con el objetivo de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos (Schmidt-Wilcke & Diers, 2017).

En la presente investigación tratamos de comprender la actividad cerebral asociada a procesos perceptivos y emocionales en los pacientes, lo que podría ser de interés para proponer alternativas terapéuticas.

1.2.2 Mecanismos explicativos

La etiología de la FM es desconocida en la actualidad (International Association for the Study of Pain, 2012; Sarzi-Puttini et al., 2020), y la evidencia sobre el papel de los factores subyacentes y fisiopatológicos no es clara. A pesar de ello, entre los factores sobre los que existe más evidencia científica destacan la predisposición genética, la presencia de desencadenantes ambientales, y alteraciones en la modulación y procesamiento central del dolor (Ablin, Neumann, & Buskila, 2008; Ceko, Bushnell, & Gracely, 2012; Sarzi-Puttini et al., 2020; Talotta et al., 2017). En relación con el procesamiento del dolor también existen hipótesis que se han centrado en el papel de los procesos atencionales, fundamentalmente la hipervigilancia generalizada y la presencia de sesgos atencionales, que son las hipótesis que guían esta tesis y se describirán con mayor profundidad en el apartado siguiente.

Otros factores etiológicos que se han investigado en la FM son las anomalías del sueño y su papel en el estado de hiperarousal, alteraciones neurohormonales (sobre todo anomalías en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal), disfunciones en el sistema nervioso autónomo, cambios en el sistema inmune o alteraciones en mecanismos periféricos de dolor (Goldenberg, 2019).

Con el conocimiento acumulado, la visión más compartida es que es la interacción de varios mecanismos (principalmente predisposición genética, eventos vitales estresantes, mecanismos centrales y periféricos, y factores cognitivo-emocionales) la que da lugar a las modificaciones neuromorfológicas y funcionales y a la percepción alterada del dolor características de esta enfermedad (Goldenberg, 2019; Sarzi-Puttini et al., 2020) (Figura 6).

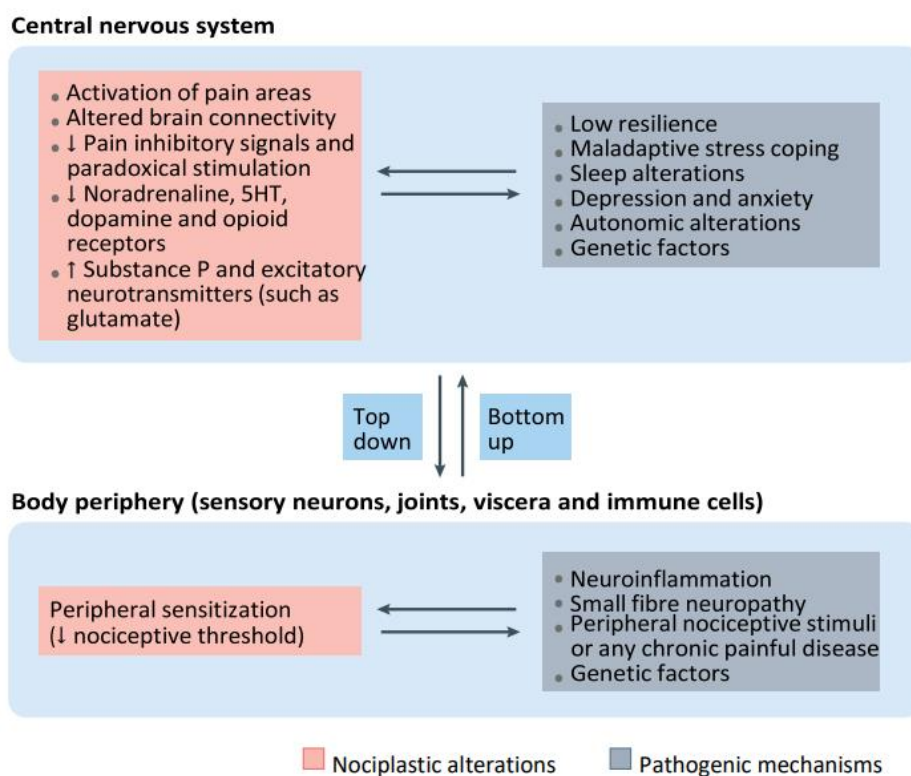


Figura 6: Interacción hipotética entre posibles mecanismos patogénicos y alteraciones nociplásticas en la fibromialgia. Tomado de Sarzi-Puttini et al., 2020. Con permiso de Springer Nature.

A continuación, se describe con más profundidad la evidencia disponible sobre la presencia de mecanismos centrales de procesamiento y modulación del dolor disfuncionales en pacientes con fibromialgia. También se presentarán dos hipótesis la hipervigilancia generalizada y la presencia de sesgos atencionales, que se han relacionado con el procesamiento central del dolor.

Alteraciones en la modulación y el procesamiento central del dolor

Existe un importante consenso en la actualidad en considerar la FM un trastorno de la regulación del dolor, caracterizado por la hipersensibilidad a estímulos dolorosos y deficiencias en los mecanismos de modulación central del dolor (Sarzi-Puttini et al., 2020). En las pasadas décadas gran parte de las investigaciones centradas en los mecanismos subyacentes en el dolor crónico y la FM se han centrado en el fenómeno de sensibilización o hiperactivación central (Arendt-Nielsen et al., 2018; Nijs et al., 2014; van den Broeke, 2018; Williams, 2018; Woolf, 2011).

La sensibilización central implica una mayor actividad de las vías de facilitación del dolor y una disfunción en las vías inhibitorias descendentes que resultan en una alteración del control analgésico endógeno (Arendt-Nielsen et al., 2018; Nijs et al., 2014). Su manifestación (fenotipo) es la hipersensibilidad al dolor (alodinia, hiperalgesia), la hipersensibilidad sensorial generalizada y la presencia de un clúster de síntomas (dificultades de sueño, síntomas afectivos, dificultades cognitivas y fatiga) (Arendt-Nielsen et al., 2018; Williams, 2018). Los primeros estudios que sugirieron la existencia de sensibilización central en FM fueron aquellos en los que se constató una reducción en los umbrales térmicos y mecánicos al dolor, y mayores respuestas cerebrales ante estimulación nociceptiva (Gibson, Littlejohn, Gorman, Helme, & Granges, 1994; Lorenz et al., 1996). Otros estudios empleando ketamina, también supusieron un apoyo a la hipótesis de la sensibilización central, al mostrar que esta sustancia antagonista de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) provocaba una atenuación del dolor y la hipersensibilidad (Graven-Nielsen et al., 2000).

Los biomarcadores más empleados para evidenciar la sensibilización central son los derivados de paradigmas de evaluación sensorial cuantitativa (*Quantitative Sensory Testing*, QST) y de técnicas de neuroimagen (Fernandes, Pidal-Miranda, Samartin-Veiga, & Carrillo-de-la-Peña, 2019; Treede, 2019). También se han desarrollado diferentes instrumentos como el *Central Sensitization Inventory* (CSI) que evalúa los síntomas y dominios asociados a la sensibilización central (Neblett, 2018). En FM también se ha propuesto que la escala PSD podría emplearse en la evaluación de la sensibilización central, teniendo en cuenta que incluye un índice de dolor generalizado y evalúa el clúster de síntomas asociados a este mecanismo (Wolfe et al., 2016).

Los paradigmas de sumación temporal o *wind-up* y de modulación condicionada del dolor (*Conditioned Pain Modulation*, CPM; previamente denominado *Diffuse Noxious Inhibitory Control*, DNIC²) son técnicas de evaluación sensorial cuantitativa ampliamente empleadas para investigar mecanismos de modulación del dolor

² Algunos autores han propuesto un cambio en la nomenclatura ya que, en este fenómeno, además de la activación del sistema analgésico endógeno de control descendente en humanos pueden activarse otros mecanismos que modulan el dolor, como la distracción. Desde esta perspectiva el término “modulación condicionada del dolor” podría ser más correcto ya que evitaría la implicación mecanística (Ceko et al., 2012).

(excitatoria e inhibitoria, respectivamente) (Ceko et al., 2012). En los paradigmas de sumación temporal se presenta estimulación repetida de estímulos dolorosos, lo que provoca una respuesta aumentada en las neuronas del asta dorsal a través de la estimulación de fibras C que da lugar a alodinia e hiperalgesia. La CPM se evalúa aplicando un estímulo en un área corporal (estímulo condicionante) mientras que se aplica un estímulo doloroso simultáneamente en un área contralateral (test). La modulación endógena del dolor se manifiesta como incremento de los umbrales de dolor (o una disminución en la valoración del mismo) tras la aplicación del estímulo condicionante.

En 2001 Staud y Price comenzaron una serie de estudios empleando el paradigma de sumación temporal que mostraron un patrón alterado en el procesamiento del dolor experimental, poniendo de manifiesto el papel de la sensibilización central en la FM (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli, & Price, 2001). En un reciente meta-análisis que evaluó 23 estudios con pacientes con FM y controles sanos (n=1320) se encontró que los pacientes con FM mostraron un aumento significativo de la sumación temporal y una reducción de la modulación condicionada del dolor (O'Brien, Deitos, Triñanes Pego, Fregni, & Carrillo-de-la-Peña, 2018).

Los estudios con neuroimagen han mostrado cambios neuroplásticos inducidos por el dolor y relacionados con la sensibilización central en pacientes con FM. En concreto, hay evidencia de cambios en el volumen de materia gris en algunas regiones específicas (principalmente córtex cingulado anterior y córtex prefrontal), una conectividad funcional disminuida en el sistema descendente de modulación del dolor, una mayor actividad en la matriz del dolor en respuesta a estímulos dolorosos, y un procesamiento neuronal central alterado en las vías nociceptivas (Cagnie et al., 2014; Sluka & Clauw, 2016; Walitt, Ceko, Gracely, & Gracely, 2016).

Uno de los primeros estudios empleando resonancia magnética funcional (RMf) fue el de Gracely et al. (2002) (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002), quienes mostraron que los pacientes con FM tenían mayor activación neuronal en regiones cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor que los controles sanos cuando recibían la misma presión en la estimulación (Figura 5). Estos hallazgos, confirmados en diversos estudios posteriores, son consistentes con los resultados observados en pruebas experimentales de dolor (Sluka & Clauw, 2016).

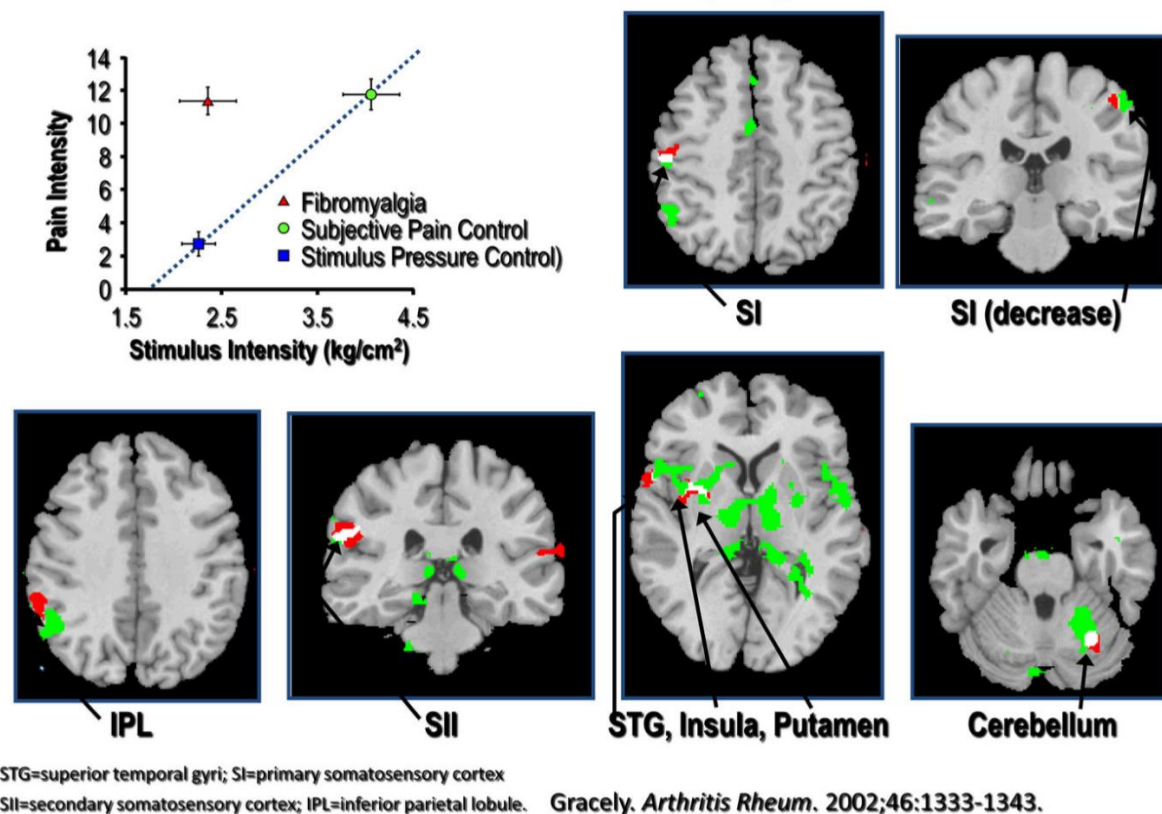


Figura 7: Primer estudio de resonancia magnética funcional en FM. Los pacientes con FM (triángulo rojo) recibieron un estímulo de baja intensidad que produjo dolor moderado (en una escala de intensidad de dolor 0-20). La respuesta BOLD se comparó con controles que recibieron la misma intensidad de estímulo (cuadrado azul) y una intensidad más alta necesaria para percibir la misma intensidad de dolor (círculo verde). En el grupo control no hubo activación neuronal significativa al estímulo de baja intensidad, pero en el grupo FM sí, y esas áreas se solaparon significativamente con el patrón de respuesta a estímulos que doblaron la intensidad en controles. Tomado de Sluka & Clauw, 2016. Copyright © 2016 IBRO. Con permiso de Elsevier.

En definitiva, los estudios de neuroimagen avalan la existencia de un aumento del procesamiento sensorial en las regiones cerebrales relacionadas con el dolor y apoyan los hallazgos autoinformados y psicofísicos que sugieren una sensibilización central en la FM (Ceko et al., 2012).

Además, se ha sugerido que esta amplificación sensorial de los pacientes con FM no se limita al procesamiento del dolor. Empleando estímulos no dolorosos se encontró una respuesta atenuada en las primeras etapas del procesamiento sensorial en las cortezas visual y auditiva primarias, y respuestas aumentadas en el procesamiento posterior en la ínsula, y una correlación de éstas con la hipersensibilidad percibida y el impacto de la FM (Walitt et al., 2016). Todos estos hallazgos, así como la eficacia

de tratamientos con mecanismos de acción centrales como la pregabalina o la duloxetina, podrían reflejar el importante rol de la sensibilización central en la FM (Woolf, 2011).

Sin embargo, a nivel conceptual la sensibilización central todavía plantea incertidumbres. Desde el punto de vista del mecanismo de acción, se ha discutido que podría ser un concepto demasiado amplio (Arendt-Nielsen et al., 2018; van den Broeke, 2018; Woolf, 2011). Así, en FM algunos resultados han sido interpretados en diferentes investigaciones como hiperexcitabilidad del sistema nociceptivo, amplificación central y/o mecanismos inhibitorios reducidos. Por otro lado, otro debate que continúa abierto es el de la causalidad, ya que diferentes autores han enfatizado la necesidad de evaluar las relaciones causa-efecto de los cambios neuroplásticos relacionados con la sensibilización central (Cagnie et al., 2014).

Implicación de procesos atencionales disfuncionales

Además, se ha propuesto la influencia de procesos atencionales disfuncionales en la patogénesis y mantenimiento del dolor crónico. Estos procesos disfuncionales podrían estar relacionados con una mayor atención a los estímulos dolorosos y no dolorosos, y con un déficit en procesos de “desenganche” del dolor (Clauw, 2001; Clauw & Crofford, 2003; Crombez, Van Damme, & Eccleston, 2005; Eccleston & Crombez, 1999). En consecuencia, estos procesos atencionales podrían contribuir a la disfunción en los mecanismos de procesamiento y modulación central del dolor.

En este ámbito, se han formulado dos hipótesis sobre la relación entre atención y dolor crónico, que definen el marco conceptual de la presente tesis y que se presentan en detalle a continuación.

Hipótesis de la hipervigilancia generalizada

La hipótesis de la hipervigilancia generalizada parte de los modelos que plantean que ciertos tipos de dolor crónico se caracterizan no sólo por una hipersensibilidad al dolor experimental (e.g. menor umbral y tolerancia), sino también por un incremento atencional hacia la estimulación externa y mayor preocupación hacia las sensaciones dolorosas (Rollman, 2009). Así, se ha dicho que la FM se caracterizaría por un estilo perceptual y una tendencia atencional hacia estímulos potencialmente amenazadores,

lo que resultaría en una percepción amplificada de estímulos tanto dolorosos como no dolorosos, y de diferentes modalidades sensoriales (McDermid, Rollman, & McCain, 1996).

Aunque los hallazgos en la modalidad somatosensorial son bastante consistentes, hay discrepancias entre estudios en lo que respecta a otras modalidades sensoriales. En FM existe evidencia de menores umbrales y tolerancia al dolor experimental (Lautenbacher & Rollman, 1997; Kosek, Ekholm, & Hansson, 1996; McDermid et al., 1996), de una percepción diferencial de la intensidad de estímulos no dolorosos somatosensoriales y auditivos (Geisser et al., 2008; Hollins et al., 2009) o de diferencias en el procesamiento cerebral de estímulos auditivos intensos (Carrillo-de-la-Peña, Vallet, Pérez, & Gómez-Perretta, 2006). También existe evidencia derivada de instrumentos autoinformados en los que los pacientes de FM muestran puntuaciones elevadas de hipervigilancia (Crombez, Eccleston, Van den Broeck, Goubert, & Van Houdenhove, 2004; Peters, Vlaeyen, & van Drunen, 2000; Roelofs, Peters, McCracken, & Vlaeyen, 2003), así como observaciones clínicas que se han asociado a un patrón hipervigilante o de amplificación perceptual como la presencia de mayor sensibilidad al ruido, la luz, los olores o los cambios de temperatura (Rollman, 2009; Williams, 2018).

Sin embargo, otros estudios que han tratado de investigar la presencia de la hipervigilancia generalizada en pacientes con FM, no han encontrado pruebas para validar esta hipótesis (Rost, Van Ryckeghem, Schulz, Crombez, & Vögele, 2017; Tiemann et al., 2012; Van Damme et al., 2015).

Para explicar estas inconsistencias, algunos autores han propuesto que la hipervigilancia es un proceso dinámico que podría emerger cuando un paciente evalúa un estímulo como amenazante más que una característica estable y estática de la FM (Van Damme et al., 2015; Van Ryckeghem & Crombez, 2014). También se ha argumentado que podría ser un fenómeno contexto-dependiente y específico de algunas modalidades sensoriales (Rost et al., 2017). Otros autores plantean que, aunque la percepción amplificada pudiese ser una posible consecuencia de la hipervigilancia, el proceso atencional subyacente no ha sido investigado de forma adecuada (Van Damme et al., 2015; Williams, 2018).

Por lo tanto, para entender los procesos de hipervigilancia en la FM, uno de los primeros pasos podría ser investigar qué procesos sensoriales o componentes específicos de la atención podrían estar implicados. Para ello es necesaria investigación empleando paradigmas experimentales y tareas bien validadas que ayuden a conocer los mecanismos implicados, que es precisamente el objetivo del presente estudio. Solo así podrá avanzarse en la caracterización del patrón atencional de los pacientes con FM.

Hipótesis sobre la presencia de sesgos atencionales

En las últimas décadas se ha generado evidencia sobre sesgos atencionales en enfermedades de dolor crónico, entendidos como “una tendencia automática de direccionamiento de la atención hacia estímulos específicos o conjuntos de estímulos” (Carleton et al., 2020). Una de las ideas principales en estos modelos es que los pacientes con dolor crónico podrían presentar un sesgo atencional hacia estímulos dolorosos o relacionados con el dolor.

La hipótesis de la influencia de los sesgos atencionales en el dolor crónico está estrechamente relacionada con la de la hipervigilancia generalizada; incluso en algunas investigaciones se interpreta la presencia de hipervigilancia como un sesgo atencional hacia determinadas sensaciones o estímulos (e.g. Borg, Emond, Colson, Laurent, & Michael, 2015). Desde esta perspectiva, estos sesgos podrían afectar a la asignación de recursos atencionales dirigidos a las sensaciones físicas y favorecer la hipervigilancia (Rusu, Gajsar, Schlüter, & Bremer, 2019). Sin embargo, ambas hipótesis parten de modelos teóricos diferentes. La hipótesis de los sesgos atencionales parte de modelos cognitivo-afectivos (Pincus & Morley, 2001; Crombez et al., 2005; Todd, van Ryckeghem, Sharpe, & Crombez, 2018). Existe evidencia de que los sesgos atencionales juegan un papel importante en diferentes entidades psicopatológicas (por ejemplo, en la ansiedad, fobias, depresión, trastorno por estrés postraumático o trastornos de la personalidad, entre otras) en las que los procesos atencionales no son considerados un epifenómeno, sino un factor determinante en el desarrollo y evolución del trastorno. Desde esta perspectiva, en el dolor crónico la atención selectiva al dolor frente a otra información podría contribuir a desencadenar y mantener la experiencia del dolor y, consecuentemente, a generar discapacidad (Lioffi, 2012; Todd et al., 2018).

En este marco teórico general han ido surgiendo diferentes propuestas explicativas sobre la contribución de los sesgos atencionales al desarrollo y mantenimiento del dolor. De acuerdo al Modelo Evitación del Miedo (*Fear-Avoidance Model*), el miedo al dolor estaría a la base de estos sesgos, y contribuiría a evitar conductas que puedan asociarse con una experiencia potencial de dolor (Vlaeyen & Linton, 2012). Desde una perspectiva más amplia, el marco Contextual-funcional integrado de sesgos cognitivos relacionados con el dolor (*Integrated Contextual-Functional Framework of Pain-Related Cognitive Biases*), sugiere que los sesgos atencionales forman parte de una red de sesgos cognitivos funcionalmente relacionados y que están influenciados por el contexto y la motivación (Van Ryckeghem, Noel, Sharpe, Pincus, & Van Damme, 2019). Otro de los más detallados es el Modelo de Dolor de Implicación de Esquemas (*Schema Enmeshment Model of Pain*, SEMP) (Pincus & Morley, 2001) en el que los sesgos en el procesamiento de la información en el dolor crónico son el resultado de la superposición de 3 esquemas: dolor, enfermedad y yo. Este modelo predice un procesamiento diferencial de la información que es específicamente congruente con el autoesquema, que es además modulado por la presencia de depresión o malestar afectivo. Una predicción central del SEMP es que todos los pacientes con dolor, independientemente del estado emocional, presentan sesgos cognitivos hacia la información sobre el dolor sensorial, pero pronostican respuestas diferentes en presencia de malestar emocional y depresión.

Las tareas más empleadas en la investigación de los sesgos atencionales en el ámbito del dolor crónico son la tarea Stroop modificada (también denominada Stroop emocional), la tarea *Dot-probe* y la tarea de indicación espacial modificada, paradigmas en los que el procesamiento de la información relacionada con el dolor es irrelevante para la tarea en cuestión (Crombez, Van Ryckeghem, Eccleston, & Van Damme, 2013). Las versiones clásica de estas tareas emplean estímulos amenazadores y neutros, y se han modificado para la investigación en dolor crónico empleando estímulos relacionados con el dolor y neutros.

La tarea Stroop modificada es una adaptación de la tarea clásica de Stroop, en la que los participantes deben identificar el color de las palabras ignorando su significado (Crombez et al., 2013; Williams, Mathews, & MacLeod, 1996). Se infiere un sesgo atencional cuando la denominación del color de las palabras relacionadas con el dolor es más lenta, o menos precisa en comparación con las palabras neutras.

En la tarea *Dot-probe* se presentan 2 estímulos (imágenes o palabras) simultáneamente en diferentes puntos de una pantalla. Uno de los estímulos está relacionado con la amenaza mientras que el otro es neutro. Después de un breve espacio de tiempo desaparecen estos estímulos y aparece un punto en alguna de las posiciones anteriores. Los pacientes deben responder rápido y con la mayor precisión al punto. Se infiere un sesgo de atencional hacia los estímulos relacionados con el dolor cuando los tiempos de reacción son más rápidos en los ensayos donde el objetivo aparece en la misma posición espacial que el estímulo relacionado con el dolor (ensayos congruentes) en comparación con los tiempos de reacción en los ensayos en los que el objetivo aparece en la ubicación del estímulo neutro (ensayos incongruentes) (MacLeod, Mathews, & Tata, 1986).

La tarea de indicación espacial modificada es una adaptación de la tarea de Posner (Posner, 1980). Un solo estímulo, relacionado con la amenaza o neutro, se presenta en 1 de 2 posibles ubicaciones. Después de un breve intervalo, la señal desaparece y aparece un objetivo en la ubicación previa (ensayos congruentes), o en el lugar opuesto (ensayos incongruentes). Se indica a los participantes que deben responder lo más rápido y con la mayor precisión posible a la identidad o la ubicación del objetivo. Para calcular el sesgo atencional se calcula un índice de referencia restando los tiempos de reacción en ensayos congruentes de los tiempos de reacción en ensayos incongruentes. El sesgo de atencional hacia la información relacionada con el dolor se infiere comparando el índice de la señal relacionada con el dolor en comparación con los ensayos con estímulos neutros (Crombez et al., 2013).

Uno de los primeros estudios sobre el papel de los sesgos atencionales en el dolor crónico fue el de Pearce y Morley (1989), quienes empleando un paradigma Stroop modificado (con palabras relacionadas con el dolor, afectivas y neutras), encontraron que los pacientes con dolor crónico presentaban sesgos atencionales hacia las palabras relacionadas con el dolor (Pearce & Morley, 1989). Sin embargo, diferentes revisiones sistemáticas han encontrado resultados inconsistentes, poniendo de manifiesto que los sesgos atencionales podrían no ser un fenómeno robusto en el dolor crónico (Crombez et al., 2013; Schoth, Nunes, & Lioffi, 2012; Todd et al., 2018). Los estudios realizados presentan diferencias metodológicas que son relevantes y que podrían afectar a los resultados: existen diferencias en el procedimiento y tipo de estímulos (estímulos sensoriales, afectivos; presentación de

estímulos en bloque o aleatorizados; imágenes o palabras; tiempo de exposición de estímulos; entre otros) y muestras heterogéneas de dolor crónico en los estudios individuales.

Una línea que ha despertado interés en los últimos años en el campo de la FM es la evaluación de sesgos atencionales en la modalidad somatosensorial (Broadbent, Lioffi, & Schoth, 2020). La investigación en FM ha propiciado el desarrollo del modelo explicativo denominado Modelo de control de la ganancia atencional de la hipervigilancia (*Attentional Gain Control Model of Hypervigilance*). Este modelo, que parte de la hipótesis de la hipervigilancia generalizada, propone que los pacientes con FM monitorizan sensaciones indicativas de dolor y dirigen más atención a esas sensaciones, amplificando la percepción y contribuyendo al mantenimiento del dolor crónico (Hollins et al., 2009).

Aunque existen estudios que analizan el sesgo atencional en pacientes con dolor crónico, con resultados dispares como acabamos de comentar, apenas hay estudios que investiguen la hipótesis de los sesgos atencionales y sus implicaciones clínicas en pacientes con FM, uno de los objetivos del presente trabajo.

1.2.3 Investigación sobre biomarcadores en FM

La complejidad y coste del diagnóstico de la FM, asociado a múltiples consultas y pruebas (Boonen et al., 2005; Choy et al., 2010), ha motivado la investigación sobre biomarcadores. Esta investigación ha estado estrechamente ligada a las principales hipótesis explicativas y posibles mecanismos de acción en la FM, siendo las alteraciones en el procesamiento y modulación del dolor a nivel central uno de los campos más prometedores (Dadabhoy et al., 2008; Mease et al., 2009; Mease et al., 2011).

El grupo *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) destacó como posibles biomarcadores de la FM la utilización de índices a partir de la evaluación experimental del dolor, pruebas de neuroimagen, evaluación de los niveles de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo (sustancia P, glutamato, serotonina y noradrenalina), biopsia muscular, polisomnografía y niveles de citoquinas. Teniendo en cuenta su viabilidad y aplicabilidad en la práctica clínica y la investigación, y su poder discriminativo, el grupo seleccionó la evaluación

experimental del dolor (evaluación de puntos dolorosos y algometría) como uno de los biomarcadores más relevantes (Mease et al., 2011; Mease et al., 2009).

Una revisión sistemática sobre biomarcadores en FM también concluyó que la evaluación experimental del dolor era uno de los métodos que contaba con más evidencia, aunque es sólo parcialmente objetivo al requerir que el paciente informe del nivel de dolor. Entre las pruebas objetivas, destacaban la neuroimagen funcional, CPM y los potenciales evocados, por ser biomarcadores directamente enfocados a la evaluación de la función neural (Dadabhoy et al., 2008).

En 2017 el grupo IMMPACT (*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*), seleccionó de entre los biomarcadores que contaban con mayor evidencia para el dolor crónico 3 tipos de evaluaciones que podrían ser empleadas en ensayos clínicos para el desarrollo de tratamientos: (1) evaluación sensorial cuantitativa, (2) biopsia por punción en la piel para la evaluación de neuropatía de fibra fina, e (3) imagen cerebral. Sin embargo, el grupo destacaba que estos biomarcadores todavía necesitan acumular más evidencia antes de ser empleados de forma sistemática y poder ser reconocidos por organismos regulatorios (por ejemplo, European Medicine Agency) (Reckziegel et al., 2019).

En cuanto al EEG todavía no se ha acumulado la suficiente evidencia como para que pueda ser considerado en la actualidad un biomarcador en dolor crónico, aunque se han realizado importantes esfuerzos en esta dirección. A pesar de ello continúa siendo una línea prometedora, teniendo en cuenta que la tecnología de EEG es cada vez más fácilmente implementable tanto en contextos de investigación como en contextos clínicos (Pinheiro et al., 2016; Ploner & May, 2018; Reckziegel et al., 2019). El presente trabajo tiene como objetivo explorar si índices de actividad eléctrica cerebral ante estimulación no nociceptiva podrían ser biomarcadores útiles en FM, con potencial aplicación tanto en la evaluación y diagnóstico de la FM como en la valoración de la respuesta a los tratamientos. En el apartado 1.3. se presentarán con más detalle las investigaciones realizadas con EEG y potenciales evocados en pacientes con FM.

1.2.4 Atención a la heterogeneidad: perfiles

A pesar del reconocimiento de la FM como una entidad clínica definida, la heterogeneidad y complejidad del trastorno sugiere que más que una entidad discreta debería considerarse un continuum, lo que implicaría la necesidad de investigar subgrupos o perfiles de pacientes (Wolfe, 1997). La importancia de la investigación sobre subgrupos de pacientes radica en que puede aportar información relevante sobre la fisiopatología y favorecer el desarrollo de tratamientos individualizados (Sommer, 2010; Giesecke et al., 2003).

La mayoría de la investigación hasta la actualidad se ha centrado en investigar la existencia de subgrupos según las características clínicas (presencia/ausencia o gravedad de determinados síntomas y/o comorbilidades), empleando análisis de clústeres o clasificaciones basadas en la gravedad. Se ha estimado que existen más de 15 propuestas de generación de subgrupos publicadas, empleando diferentes medidas autoinformadas y biomarcadores (Pérez-Aranda et al., 2019).

Uno de los instrumentos más empleados para la generación de subgrupos es el FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*) (Calandre et al., 2011; de Souza et al., 2009; Keller, de Gracia, & Cladellas, 2011) o su versión revisada (FIQ-R) (Pérez-Aranda et al., 2019; Salaffi et al., 2016). Se ha propuesto la existencia de un subgrupo de pacientes caracterizados por la presencia de malestar psicológico grave, que podría ser independiente de la intensidad del dolor. Así, de Souza et al., propusieron la existencia de dos grupos, basados en la ausencia (tipo I) o presencia (tipo II) de depresión, encontrando que este último presentaba un déficit más pronunciado en la inhibición del dolor (evaluado mediante CPM) (de Souza et al., 2009). Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias en estos subgrupos en medidas experimentales de dolor empleando esta propuesta (Aparicio et al., 2011).

En esta investigación intentaremos realizar una aproximación a la investigación sobre perfiles, empleando como posibles biomarcadores tanto los índices obtenidos por algometría como a partir de los potenciales evocados, comparando dos propuestas diferentes para la estratificación de los pacientes (basada en el FIQ vs basada en criterios ACR 2010).

En resumen, aunque las causas de la FM se desconocen en la actualidad, parece que la implicación del SNC en su desarrollo y mantenimiento es crucial. El EEG ante estimulación dolorosa y no dolorosa puede aportar información relevante para profundizar en cuales pueden ser los mecanismos implicados y aportar evidencia sobre los componentes atencionales que podrían ser disfuncionales, así como poner a prueba hipótesis derivadas de modelos teóricos como la hipervigilancia y la presencia de sesgos atencionales. A continuación, se resumen las principales evidencias obtenidas con el empleo de potenciales evocados en FM.

1.3 ESTUDIO DE ACTIVIDAD CEREBRAL MEDIANTE EEG EN FM

Uno de los objetivos principales de la investigación en dolor es comprender los mecanismos cerebrales implicados en su procesamiento y cronificación. Muchos de los avances que se han producido en las últimas décadas han sido propiciados por las evidencias que han aportado las técnicas de neuroimagen (anteriormente citadas), y el EEG.

El EEG es el registro de la actividad eléctrica cerebral realizado desde electrodos colocados en el cuero cabelludo. El EEG ha sido una técnica muy empleada desde su descubrimiento en 1929 (Berger, 1929) y ha servido para avanzar en aspectos relacionados con la percepción y cognición, la función cerebral y su disfunción (Apkarian et al., 2005; Cohen, 2017).

Uno de los métodos derivados del EEG más empleados en la investigación en dolor son los potenciales evocados (Kakigi, Inui, & Tamura, 2005; Plaghki & Mouraux, 2005). Los potenciales evocados (PEs) permiten estudiar, gracias a la técnica del promediado, las respuestas eléctricas asociadas a eventos, sean éstos estimulares, cognitivos o emocionales (Picton et al., 2000)³. Suponen una herramienta valiosa para la investigación en dolor crónico ya que es un método no invasivo, de bajo coste y fácil de emplear. Además, frente a otras técnicas presenta la ventaja de que

³ Normalmente, se usa el término “potenciales evocados” cuando la señal eléctrica obtenida está muy determinada por las propiedades de los estímulos, y el término “potenciales relacionados con eventos” (Event-related Potentials, ERP; Picton 1998) cuando esa señal está ampliamente determinada por la implicación de la persona en la tarea. En esta tesis, emplearemos ambos términos indistintamente y con el mismo significado.

proporciona información relevante sobre la actividad eléctrica neuronal en tiempo real (Apkarian et al., 2005; Lenoir et al., 2020).

Los PEs son un método idóneo para investigar el procesamiento somatosensorial durante paradigmas de estimulación nociceptiva. Son considerados el *gold* estándar en la evaluación de la integridad global del sistema nociceptivo, especialmente en el caso del dolor neuropático (Haanpää et al., 2011; Plaghki & Mouraux, 2005), aunque en el caso del dolor nociplástico también se emplean para evaluar la funcionalidad de las vías nociceptivas y el procesamiento del dolor en el SNC (Lenoir et al., 2020). La actividad obtenida ante estimulación nociceptiva también se modifica con factores cognitivos como la atención, por lo que, además, son una herramienta interesante para la investigación de los factores que modulan la percepción del dolor (de Tommaso et al., 2011). Por otro lado, los PEs ante estimulación no dolorosa también son un método idóneo para la investigación del funcionamiento cognitivo asociado a la percepción, atención y emoción (Hajcak, Klawohn, & Meyer, 2019; Helfrich & Knight, 2019; Bradley & Keil, 2012).

A continuación, se describe la evidencia derivada de estudios que han utilizado PEs en relación a la hipótesis de la hipervigilancia y la presencia de sesgos atencionales, que hemos tratado de sintetizar en 3 categorías de estudios.

Empleando estimulación láser (*Laser-Evoked Potentials* o LEPs) (Gibson et al., 1994; Lorenz et al., 1996; Lorenz, 1998) y estimulación eléctrica (Diers et al., 2008), varios trabajos han puesto de manifiesto una amplificación de los PEs en respuesta a estímulos nociceptivos en pacientes con FM, lo que es congruente con la hipótesis de la hipervigilancia generalizada. Así, Gibson et al., demostraron una correlación entre la disminución de los umbrales de dolor y mayores amplitudes de los potenciales evocados (Gibson et al., 1994) y el mismo resultado fue replicado por Diers et al. (Diers et al., 2008). Otros estudios han encontrado mayores amplitudes de N1 y P2, lo que podrían sugerir un procesamiento amplificado y una mayor atención hacia los estímulos nociceptivos (Lorenz et al., 1996; Lorenz, 1998).

En cuanto a los PEs ante estimulación no dolorosa, uno de los hallazgos más relevantes relacionados con la hipótesis de la hipervigilancia, fue el obtenido por Carrillo de la Peña et al., quienes con un paradigma de aumento/reducción encontraron que los pacientes con FM mostraban incrementos en las amplitudes de

los Potenciales Evocados Auditivos (PEAs) ante estimulación de intensidad creciente (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006).

Otro grupo de estudios se ha centrado en los mecanismos de habituación, fenómeno fisiológico de una reducción progresiva en la activación de la corteza en respuesta a estimulación repetitiva. Empleando LEPs, de Tommaso et al., 2011 encontraron una disminución de la habituación del componente N2 en los pacientes con FM, siendo ésta más reducida en pacientes con depresión (de Tommaso et al., 2011). En otro estudio con LEPs, estos mismos autores (de Tommaso et al., 2014), evidenciaron una asociación entre la habituación y el dolor en los puntos sensibles y la calidad de vida de los pacientes con FM. En la misma línea, Montoya et al., encontraron evidencia de anomalías en mecanismos de habituación preatencionales ante estimulación táctil (no dolorosa) en FM (Montoya, Pauli, Batra, & Wiedemann, 2005), que podrían estar relacionados con la dificultad de inhibir información irrelevante, en etapas tempranas del procesamiento de la información.

Por último, un tercer grupo de estudios han investigado mecanismos atencionales y procesamiento de estímulos emocionales. Algunos estudios han encontrado menores amplitudes de P300 en FM empleando paradigmas de discriminación (*oddball*) (Alanoğlu et al., 2005; Ozgocmen et al., 2003; Yoldas et al., 2003) o de control cognitivo (Samartin-Veiga, González-Villar, & Carrillo-de-la-Peña, 2019). Estos resultados evidencian la existencia de un déficit cognitivo en FM y sugieren deficiencias en la asignación de recursos atencionales y control cognitivo. Sin embargo también existe algún estudio donde no se han encontrado diferencias entre el grupo FM y el grupo control en procesos atencionales relacionados con el control inhibitorio (Pidal-Miranda, González-Villar, & Carrillo-de-la-Peña, 2018). Otros estudios empleando estímulos emocionales también han puesto de manifiesto un patrón de respuesta que sugiere alteraciones en su procesamiento (González-Roldán, Muñoz, Cifre, Sitges, & Montoya, 2013; Mercado et al., 2013; Sitges et al., 2007). En un reciente estudio con LEPs, las pacientes con FM mostraron mayores amplitudes ante estímulos precedidos por estímulos visuales relacionados con el dolor presentados de forma subliminal, sugiriendo también una modulación temprana de la respuesta al dolor (Peláez, Ferrera, Barjola, Fernandes, & Mercado, 2019).

En definitiva, los estudios indican que los pacientes con FM presentan un incremento en los índices de actividad cerebral obtenidos ante estímulos dolorosos y no dolorosos, así como déficits en la habituación de estos índices. Sin embargo, aunque se ha sugerido la presencia de mecanismos atencionales disfuncionales en la FM, en general los hallazgos no son consistentes. Los estudios existentes se han realizado con muestras pequeñas, y con paradigmas heterogéneos, lo que no ha permitido obtener un conocimiento realmente acumulativo. El presente estudio pretende dar respuesta a estas cuestiones, como se explica a continuación.

1.4 CUESTIONES SIN RESOLVER Y PLANTEAMIENTO DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

Aunque en la actualidad se desconocen la etiología y fisiopatología de la FM, existe consenso sobre la presencia de sensibilización central y mecanismos alterados en la modulación del dolor en esta enfermedad. Algunas hipótesis relacionadas con la presencia de hipervigilancia generalizada y de sesgos atencionales hacen énfasis en la presencia de un patrón perceptual y atencional disfuncionales que podrían afectar al procesamiento de estímulos dolorosos y no dolorosos. Sin embargo, a pesar de que estas hipótesis parecen plausibles en FM y podrían explicar tanto su desarrollo como su mantenimiento, la evidencia existente al respecto no es concluyente. Mientras que algunos estudios han encontrado resultados que las apoyan, otros no han encontrado resultados diferentes entre pacientes sanos y con FM.

Como consecuencia del desconocimiento de sus causas y mecanismos subyacentes, un problema en el manejo de la FM es la ausencia de biomarcadores que puedan ser empleados tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la respuesta a los tratamientos. Aunque se ha señalado que los PEs podrían ser una de las técnicas más prometedoras para obtener biomarcadores de esta enfermedad, por proporcionar índices objetivos de la actividad cerebral, y ser fáciles de implementar y de bajo coste, la evidencia acumulada no es aún robusta.

Como respuesta a estas lagunas, y desde el marco teórico antes descrito, el presente estudio pretende investigar la existencia de alteraciones relacionadas con procesos perceptivos y atencionales en una muestra amplia de pacientes con FM. Para ello se ha registrado el EEG, empleando diferentes paradigmas y componentes de los PEs

ampliamente investigados y validados, tal como se describe en el siguiente apartado. Además, para dar un paso más en la identificación de biomarcadores a partir de los PEs, se ha estudiado la asociación de los distintos componentes analizados con variables clínicas y se han tratado de identificar perfiles de pacientes que podrían diferenciarse en los biomarcadores propuestos.

Dado que la FM podría presentar características diferentes dependiendo del género y que es mucho más prevalente en mujeres que en hombres, decidimos incluir en los estudios solamente a mujeres, con la finalidad de conseguir una muestra más homogénea.

A continuación se detallan los objetivos generales de esta tesis.





2. OBJETIVOS GENERALES

El objetivo general de la presente investigación es caracterizar los mecanismos perceptivos, preatencionales y atencionales de una muestra de pacientes con diagnóstico de FM en comparación con personas sanas, analizando índices de actividad cerebral obtenidos ante diferentes tareas. Dichos índices se pondrán además en relación con las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los procesos que se pretenden investigar y los paradigmas empleados son:

- Modulación sensorial del componente P50 para la evaluación de procesos preatencionales relacionados con mecanismos inhibitorios, empleando un paradigma de pares de estímulos auditivos idénticos.
- Dependencia a la intensidad de los potenciales evocados auditivos (PEAs) para la evaluación de la presencia de amplificación perceptual, empleando un paradigma de aumento-reducción con tonos de intensidad creciente y dos variantes: presentación aleatoria (involucrando mecanismos atencionales *bottom-up*) y presentación en bloques (mecanismos atencionales *top-down*).
- Presencia de sesgos atencionales hacia palabras emocionales, empleando una tarea Stroop Emocional (*Emotional Stroop Task*, EST), donde las participantes tendrán que responder al color, y una tarea de categorización emocional (*Emotional Categorization Task*, ECT), donde las participantes tendrán que clasificar las palabras como positivas, negativas y neutras.

Además, se realizará una aproximación a la investigación sobre perfiles, comparando dos estrategias diferentes de clasificación de subgrupos de FM en las variables clínicas y en dos posibles biomarcadores de FM: función amplitud/intensidad de los PEAs obtenidos ante tonos de intensidad creciente y el umbral/tolerancia al dolor medidos con algometría de presión.

Para ello se han diseñado cuatro estudios, cuyos objetivos específicos e hipótesis se desarrollan en los siguientes puntos.



3. ESTUDIO P50: EVALUACIÓN DE PROCESOS INHIBITORIOS PREATENCIONALES⁴

3.1 INTRODUCCIÓN

La modulación sensorial o *sensory gating* (también denominado filtrado sensorial) es un mecanismo del procesamiento sensorial para modular o ajustar la respuesta a la estimulación entrante (Adler et al., 1982; Freedman, Adler, Nagamoto, & Waldo, 1998). Ha sido definida como la capacidad de atenuar o suprimir la respuesta a estímulos irrelevantes o redundantes que llegan al SNC (Adler et al., 1982; Freedman et al., 1998). Se produce por la activación de procesos inhibitorios o de habituación que podrían prevenir la sobrecarga de información irrelevante (Shen et al., 2020). Esta modulación se produce en los dos estadios del procesamiento de la información, preatencional y atencional. La preatencional es una fase temprana que se caracteriza por ser automática e involuntaria, y por no requerir una percepción consciente ni mostrar interferencia por otras operaciones cognitivas (Milovan, Baribeau, Roth, & Stip, 2004).

El *sensory gating* puede ser calculado a partir de diversos componentes de los potenciales evocados, aunque se ha estudiado principalmente la modulación sensorial de P50 y en la modalidad auditiva (Boutros & Belger, 1999; Boutros, Belger, Campbell, D'Souza, & Krystal, 1999; Boutros, Korzyukov, Jansen, Feingold, & Bell, 2004; Takeuchi, Sugiyama, Inui, Kanemoto, & Nishihara, 2017). P50 es un componente preatencional que refleja la modulación de la respuesta electrofisiológica a estímulos repetidos de origen exógeno, dentro de la latencia de los 30-90 ms (Cromwell & Atchley, 2015; Moura, Triñanes-Pego, & Carrillo-de-la-Peña, 2010).

El paradigma más empleado consiste en la presentación de entre 100-200 pares de estímulos auditivos idénticos (S1 o estímulo condicionante, y S2 o estímulo de

⁴ Los principales resultados de este estudio han sido publicados en Carrillo-de-la-Peña et al. (2015), ver referencia completa en Anexo 1.

prueba) con un intervalo entre estímulos de 500 ms y entre pares de 8-12 segundos. Normalmente se observa una reducción en la amplitud de P50 en respuesta al segundo estímulo (S2) en comparación con el primero (S1). Para operacionalizar este fenómeno se han utilizado la razón o la diferencia entre las amplitudes de P50 en respuesta al S2 y al S1. La medida más frecuentemente utilizada es la razón de amplitudes o índice Qr, que en personas sanas alcanza valores entre 0.14 y 0.51, equivalente a tasas de supresión de la amplitud entre 86% y 49% respectivamente (Moura, 2012). Las proporciones más bajas de S2/S1 representan una mayor inhibición o filtrado de información irrelevante (Boutros & Belger, 1999).

Sin embargo, las respuestas a S1 y S2 pueden considerarse respuestas psicofisiológicas diferentes, ya que siguiendo la conceptualización de Boutros et al. la respuesta obtenida en el procedimiento de estímulos emparejados refleja la capacidad del sistema nervioso para (i) procesar información nueva (es decir, registro de estímulos o *gating in*, medido por la amplitud de los PEs al S1) y (ii) filtrar información o habituación (es decir, supresión de repetición o *gating out*, medida por la reducción de la amplitud de los PEs al S2) (Boutros et al., 1999; Boutros, Gjini, Eickhoff, Urbach, & Pflieger, 2013). Se cree que estructuras como la corteza prefrontal y el hipocampo participan en los procesos inhibitorios subyacentes a los mecanismos de supresión de P50 (Waldo et al., 1994; Bak, Rostrup, Larsson, Glenthøj, & Oranje, 2014; Wan, Friedman, Boutros, & Crawford, 2008; Grunwald et al., 2003).

La reducción de la amplitud o supresión del componente P50 ante estimulación auditiva repetida ha recibido gran atención en la literatura por sus importantes aplicaciones clínicas fundamentalmente en trastornos caracterizados por alteraciones en el procesamiento de la información, como los trastornos psicóticos. También se ha investigado en otras patologías como los trastornos del espectro autista (Chien, Hsieh, & Gau, 2019), trastorno de estrés postraumático (Karl, Malta, & Maercker, 2006), trastorno de pánico (Ghisolfi et al., 2006), trastorno bipolar (Atagun et al., 2020), ansiedad y depresión (Storozheva et al., 2020; Wang et al., 2009). En el caso de la esquizofrenia, las alteraciones relacionadas con la supresión del componente P50 han sido asociadas con la sintomatología y el funcionamiento neuropsicológico, y ha sido propuesto como target para el tratamiento farmacológico y como endofenotipo para los estudios genéticos (Atagun et al., 2020).

En el ámbito del dolor crónico, concretamente en pacientes con migraña, se han observado déficits de modulación sensorial en el componente P50 (Ambrosini, De Pasqua, Afra, Sandor, & Schoenen, 2001; Siniatchkin, Kropp, & Gerber, 2003). Se ha sugerido que este déficit está relacionado con el fallo en la respuesta a estímulos sensoriales irrelevantes y podría estar relacionado con una disfunción tálamo-cortical. En pacientes con FM existe solo un estudio previo empleando estimulación repetitiva, aunque solo encontró déficits en P50 en la modalidad somatosensorial y no en el *sensory gating* auditivo (aunque en esta modalidad solo se evaluaron los componentes N100 y P200; Montoya et al., 2006). Otros estudios realizados con magnetoencefalografía y paradigmas tipo *oddball*, encontraron déficits en el componente *Mismatch Negativity* (MMN) (Choi, Lim, Kim, Kim, & Chung, 2015) y el componente N100 (Choi, Lim, Kim, & Chung, 2016) en la modalidad auditiva. Estos resultados globalmente sugieren la posible presencia de alteraciones en mecanismos inhibitorios de información irrelevante en FM que podría afectar a diferentes modalidades sensoriales. No obstante, teniendo en cuenta la heterogeneidad de los resultados previos, es de interés plantear un estudio diseñado para evaluar la modulación del componente P50 en la modalidad auditiva en pacientes con FM y su relación con las variables clínicas. Además, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en pacientes con migraña, se explorará si las pacientes con FM y cefaleas recurrentes autoinformadas presentan diferencias en la modulación sensorial.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal de este estudio fue analizar si las pacientes con FM presentan una habituación reducida a estímulos auditivos repetidos en fases tempranas del procesamiento de la información (preatencionales), y si este déficit está relacionado con los síntomas principales de la enfermedad. Para ello se empleará el paradigma P50 *sensory gating*, se obtendrán la amplitud de P50 al S1, al S2 y el índice Qr, y se analizará la relación de estos índices con todas las variables clínicas evaluadas. Como objetivo secundario nos planteamos profundizar en una posible relación entre la presencia de cefaleas y modulación de P50, para lo que compararemos los índices obtenidos en pacientes con cefaleas crónicas o recurrente con pacientes sin ellas.

Las hipótesis concretas de este estudio son:

Hipótesis 1: Las personas con FM mostrarán anomalías en los mecanismos preatencionales, por lo que se espera observar una habituación reducida a estímulos auditivos repetidos (mayores índices P50 Qr) en comparación con controles sanas.

Hipótesis 2: En las pacientes con FM se espera encontrar una asociación entre el índice de modulación sensorial (Qr) y las variables clínicas, en el sentido de que los déficits en habituación se asociarán con una mayor severidad.

Hipótesis 3: Las pacientes con cefaleas crónicas o recurrentes mostrarán un mayor déficit en la modulación sensorial de P50.

3.3 METODOLOGÍA

Participantes

Se reclutaron 63 pacientes femeninas con diagnóstico de FM, de las que 57 pudieron completar la sesión de EEG, con una media de 46.16 años (rango 22–63 años, desv. típica= 9.36). El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico inicial de FM fue de 6.51 ± 4.98 años. En el momento del registro EEG solo 15 pacientes (28.8%) no habían tomado medicación en las últimas 24 horas. En el resto de pacientes, 9 (17.3%) tomaron analgésicos; 7 (13.5%) ansiolíticos; 9 (17.3%) antidepresivos; 4 (7.7%) anticonvulsivantes, y el resto tomaban una combinación de analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos. Los datos de 5 pacientes fueron excluidos debido a ruido en el EEG y por presentar problemas auditivos (objetivados en la audiometría).

El grupo control (GC) consistió en una muestra de 57 mujeres sanas, equiparadas en edad y nivel educativo. La edad media fue de 45.11 años (rango: 25–65 años; desv. típica = 9.43). Dos participantes del grupo control fueron excluidas por EEG ruidoso.

El criterio de inclusión para el grupo de pacientes fue tener un diagnóstico de FM realizado por un médico de atención primaria o reumatólogo; los criterios de exclusión fueron la presencia de cualquier otra enfermedad que pudiese explicar el problema de dolor crónico y el diagnóstico de alguna enfermedad mental, con excepción de la ansiedad y la depresión. En el grupo control, se incluyó además como criterio de exclusión la presencia de problemas de dolor agudo o crónico.

Las participantes con FM fueron reclutadas a través de la Asociación Galega de Fibromialgia (AGAFI) y los controles a través de carteles en la USC, centros comunitarios y a través de un mecanismo de bola de nieve.

Procedimiento

Aspectos éticos

Las participantes fueron informadas de los objetivos y metodología del estudio y se obtuvo el consentimiento informado antes del inicio de la participación. Todos los datos fueron anonimizados y codificados (pseudonimización).

El estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de la USC y cumplió con el código ético de la declaración de Helsinki.

Protocolo de evaluación

Las pacientes y controles fueron citadas en dos ocasiones en el Laboratorio de Psicofisiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela. Se realizaron 2 sesiones, en la primera se realizó la evaluación clínica de las participantes y en la segunda se registró la actividad cerebral (ver protocolo de evaluación en Anexo 2).

La **primera sesión** tuvo una duración aproximada de una hora, y constó de las partes que se describen a continuación:

1. Entrevista clínica

Incluía preguntas para evaluar las características y síntomas centrales de la FM: patrón e intensidad del dolor, presencia de trastornos del estado de ánimo, problemas de sueño, fatiga, rigidez, dolor de cabeza, ansiedad y disfunción cognitiva. También se recabó información sobre los años desde el diagnóstico y tratamiento en el momento de entrada al estudio (Ver encuesta de salud en Anexo 3). Todas las participantes aportaron un informe médico sobre su diagnóstico. Las variables sociodemográficas incluidas fueron el estado civil, los años de educación, el trabajo actual y la situación profesional.

2. Escalas Analógico-visuales

Las participantes cumplieron escalas analógico-visuales (*visual analogue scales*, VAS) elaboradas *ad hoc* para evaluar el dolor, rigidez, fatiga, dolor de cabeza, calidad del sueño, estado de salud y depresión. Cada escala consistía en una línea de 10 cm desde "ningún problema" (puntuación 0) a "problema extremo" (puntuación 10), donde las participantes tenían que marcar la interferencia de cada síntoma o su estado en el último mes (Anexo 4).

3. Cuestionarios

Además, las pacientes cumplieron varias escalas autoinformadas para examinar la calidad del sueño, la depresión, la calidad de vida y las consecuencias funcionales de la enfermedad. Los cuestionarios utilizados fueron los siguientes, todos ellos administrados en sus correspondientes versiones validadas en español:

- *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ; Cuestionario sobre impacto de la Fibromialgia) (Burckhardt, Clark, & Bennett, 1991; Monterde, Salvat, Montull, & Fernández-Ballart, 2004): es un cuestionario autoinformado de 10 ítems para evaluar el estado de salud de los pacientes con FM. Incluye índices de funcionalidad, así como los síntomas principales de fibromialgia, con una puntuación máxima de 100 (puntuaciones más altas se asocian a mayor gravedad).
- *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) (Alonso, Prieto, & Antó, 1995; Ware & Sherbourne, 1992): el SF-36 es un cuestionario que evalúa la calidad de vida. Está compuesto por 36 ítems que cubren 8 dimensiones (funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental) y proporciona un perfil del estado de salud y la funcionalidad. Para cada dimensión, los elementos se codifican, agregan y transforman en un rango de 0-100 (desde el peor estado de salud hasta el mejor estado).
- *Beck Depression Inventory* (BDI; Inventario de Depresión de Beck) (Beck, Steer, & Carbin, 1988; Sanz & Vázquez, 1998): evalúa la sintomatología depresiva utilizando 21 ítems puntuados de 0 a 3 (cuanto mayor es la puntuación, mayor la gravedad de los síntomas depresivos).
- *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI; Índice de calidad del sueño de Pittsburgh) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989; Macía & Royuela, 1996): evalúa la calidad y disfunción del sueño en el último mes. Se

compone de 7 subescalas (de 0 -sin dificultad- a 3 -máxima dificultad-) que describen diferentes aspectos de los problemas del sueño. La puntuación general tiene un rango de 0-21, donde las puntuaciones más altas indican una peor calidad de sueño.

4. Evaluación de puntos sensibles y algometría de presión

El umbral de dolor y la tolerancia fueron evaluados empleando algometría de presión (Wagner Force One, Modelo FDI) en los 18 puntos sensibles propuestos por el ACR (Wolfe et al., 1990). Estos puntos son bilaterales y se corresponden con áreas muy sensibles a estímulos mecánicos:

- Occipucio: en las inserciones de los músculos suboccipitales (entre apófisis mastoide y protuberancia occipital externa).
- Cervical bajo: en la cara anterior de los espacios intertransversos a la altura de C5-C7.
- Trapecio: en el punto medio del borde posterior.
- Supraespinoso: en sus orígenes, por encima de la espina de la escápula, cerca de su borde medial.
- Segunda costilla: en la unión osteocondral.
- Epicóndilo: distal a 2 cm y lateralmente al epicóndilo.
- Glúteo: en el cuadrante supero-externo de la nalga.
- Trocánter mayor: en la parte posterior de la prominencia trocantérea.
- Rodilla: en la almohadilla grasa medial próxima a la línea articular.

La punta del algómetro se situó de forma perpendicular al área a evaluar y se mantuvo una presión que se aumentó progresivamente a 1 kg/seg. Las pacientes fueron instruidas para hacer una señal en el momento que experimentasen dolor y se continuó presionando hasta que la persona no tolerase el dolor.

El umbral de dolor a la presión (kg/cm^2) se definió como la fuerza mínima aplicada para inducir dolor y la tolerancia al dolor a la presión (kg/cm^2) como el valor máximo de dolor en cada punto que las personas podían soportar. Los puntos sensibles fueron considerados positivos cuando la participante sintió dolor con presiones inferiores a 4 kg. Para cada participante, se calculó el recuento total de puntos sensibles positivos, y los valores medios de umbral y tolerancia para los 18 puntos sensibles.

Las participantes del grupo control siguieron el mismo protocolo de evaluación, excepto la aplicación del FIQ, por tratarse de un instrumento específico para evaluar el impacto de la fibromialgia.

En la **segunda sesión** se realizó el registro del EEG, cuyos detalles se comentan en la siguiente sección.

Estímulos y tarea

Se emplearon 80 pares de estímulos auditivos idénticos (S1-S2) de 80 dB y una frecuencia de 1000 Hz, con una duración de 50 ms, intervalo inter-estímulos de 500 ms y entre pares de 8 s.

Registro EEG

Los registros se realizaron en una sala aislada acústica y eléctricamente, en silencio y semioscuridad. Esta sesión tuvo una duración aproximada de 90 minutos.

El día antes del registro se llamaba telefónicamente a las participantes para recordarles que no fumaran, consumieran café o bebidas excitantes ni alcohol en las 4 horas previas a la sesión. Esta información se confirmó en una breve entrevista inicial, en la que también se registraba la medicación que estaba tomando cada participante.

Previo al registro se realizó una audiometría (Método de Békésy) y se completó el cuestionario de lateralidad de Edimburgo (Oldfield, 1971). La hoja de registro de la información y las instrucciones se recogen en los Anexos 5 y 6.

Para asegurar una adecuada captación de la señal EEG, se realizaron las acciones habituales en este tipo de registros (Carretié, 2001): limpieza de la piel con algodón y alcohol o gel abrasivo o con un leve raspado, y aplicación de gel electrolítico en los electrodos. Se empleó un gorro de 32 electrodos (Electro-cap International, Inc., Eaton, OH, USA), siguiendo el sistema internacional 10-20. El electrodo de tierra se situó en la posición Fpz y la referencia en la nariz. Una vez colocados los electrodos, las participantes se sentaron en un sillón cómodo. Se les pedía que intentasen fijar su visión en un punto fijo y que evitasen el movimiento lo máximo posible durante la realización de la tarea. Los estímulos se presentaron binauralmente a través de

auriculares. Se registró el electrooculograma (EOG) vertical y horizontal con cuatro electrodos de superficie adicionales para la posterior corrección de los artefactos oculares. El registro se realizó empleando un amplificador SynAmps® (Neuroscan Labs, Charlotte, NC, USA). Las impedancias se mantuvieron por debajo de los 10 K Ω . La señal se registró a una tasa de muestreo de 500 Hz y se filtró con un filtro de paso de banda en línea (0.1-100 Hz) y un filtro Notch (50 Hz).

Procesamiento de los datos EEG

El procesamiento de datos offline se realizó con el programa *Vision Analyzer*® (*BrainVision*®, Morrisville, NC, EE. UU.). Primero, el EEG fue segmentado en épocas de -100 a 500 ms. Los segmentos con una amplitud superior a $\pm 100 \mu\text{V}$ en cualquier punto se rechazaron automáticamente y se eliminaron otros segmentos contaminados después de la inspección visual. La línea de base se ajustó al intervalo previo al estímulo, y las tendencias lineales se corrigieron en cada época. Se utilizó el método desarrollado por Gratton et al. para la corrección ocular (Gratton, Coles, & Donchin, 1983), y se aplicó un filtro digital de 10–50 Hz (Chang, Gavin, & Davies, 2012; Patterson et al., 2008).

El componente P50 se identificó como la positividad principal entre 35 y 80 ms. Cuando se observaron dos desviaciones positivas en este rango, se optó por la última. La amplitud de P50 se menciona en la literatura como precedida por un pico negativo (Nb); sin embargo, debido a la dificultad para identificar este componente en algunos sujetos, calculamos la amplitud de P50 en referencia a la línea de base. Cz fue la posición del electrodo utilizado para el presente estudio, dado que se ha sugerido que es el emplazamiento idóneo para captar la modulación sensorial de P50 (Moura, 2012). Además de la amplitud P50 (en μV) en respuesta al primer estímulo (S1) y el segundo (S2), en los análisis se utilizó el índice de modulación sensorial Q_r , calculado como "amplitud P50 a S2 / P50 a S1".

Análisis de los datos

Se realizaron análisis de varianza (ANOVA) y pruebas de chi-cuadrado para comparar pacientes y grupo control en todas las variables clínicas consideradas. Se realizó un ANOVA de medidas repetidas para la amplitud P50, con estímulo (S1 frente a S2) como factor intra-sujeto y Grupo (FM frente a controles) como factor

entre sujetos. Los grupos también se compararon en el índice P50 Qr mediante análisis de prueba t para muestras independientes.. El tamaño del efecto para las diferencias entre los grupos se evaluó mediante el índice d de Cohen y los intervalos de confianza (IC) asociados. Las posibles asociaciones entre la relación de activación sensorial P50 (Qr) y la amplitud de P50 a S1 y S2, y los índices de gravedad de la enfermedad se evaluaron mediante análisis de correlación de Pearson. Los grupos, definidos por la presencia versus ausencia de cefaleas, se compararon en el índice P50 Qr por ANOVA de una vía.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

3.4 RESULTADOS

Variables clínicas

Los resultados principales de las variables clínicas se muestran en las Tablas 2 y 3. Las tablas también muestran los resultados de la comparación de los grupos de control y FM mediante ANOVA o pruebas de chi-cuadrado.

Las diferencias entre pacientes y mujeres sanas fueron estadísticamente significativas para todas las variables clínicas consideradas.

3. Estudio P50: evaluación de procesos inhibitorios preatencionales

Tabla 2: Porcentajes y puntuaciones medias (desviación estándar entre paréntesis) para las variables clínicas y algometría en las pacientes que participaron en el estudio P50 y el grupo control.

Variables	Grupo FM (n = 52)	Grupo control (n = 56)	F/x ²	P
A menudo o siempre presente				
Dolor generalizado	98.00%	5.45%	89.73	<0.001
Fatiga	90.20%	10.91%	65.57	<0.001
Rigidez	90.20%	5.45%	76.45	<0.001
Cefaleas	50.98%	12.73%	18.06	<0.001
Ansiedad	90.00%	14.55%	59.65	<0.001
Depresión	64.71%	3.64%	44.62	<0.001
Pérdida de memoria	82.35%	0.00%	75.02	<0.001
Hipersensibilidad al ruido	84.00%	18.18%	45.38	<0.001
VAS (en cm)				
Dolor	6.67 (SD = 2.18)	1.96 (SD = 2.20)	120.01	<0.001
Estado de salud	6.72 (SD = 2.41)	1.89 (SD = 2.52)	100.59	<0.001
Duración de rigidez matutina (máximo 30 min)	7.77 (SD = 2.89)	3.16 (SD = 3.16)	60.68	<0.001
Fatiga	7.39 (SD = 2.23)	1.66 (SD = 2.09)	184.23	<0.001
Estado de ánimo	4.04 (SD = 2.78)	1.61 (SD = 1.98)	26.65	<0.001
Cefalea	5.00 (SD = 3.13)	1.74 (SD = 2.84)	31.43	<0.001
Calidad del sueño	7.47 (SD = 2.60)	2.64 (SD = 2.77)	84.67	<0.001
Algometría Umbral				
Tolerancia	2.40 (SD = 0.87)	5.60 (SD = 0.90)	343.20	<0.001
Recuento de puntos sensibles	16.26 (SD = 3.04)	3.65 (SD = 1.70)	706.89	<0.001
11 puntos sensibles (%)	92.16%	0.00%	91.06	<0.001

Tabla 3: Puntuaciones medias (desviaciones estándar entre paréntesis) en los cuestionarios autoinformados para el grupo FM y para el grupo control.

Variables	Grupo FM (n = 52)	Grupo control (n = 56)	F/x ²	p
Beck Depression Inventory (BDI)	18.83 (SD = 9.19)	5.89 (SD = 6.03)	73.97	<0.001
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)				
Duración del sueño	1.78 (SD = 1.17)	0.78 (SD = 0.88)	23.78	<0.001
Disturbios del sueño	1.76 (SD = 0.65)	1.12 (SD = 0.55)	30.05	<0.001
Latencia	1.84 (SD = 1.25)	1.08 (SD = 1.06)	11.09	<0.001
Disfunción durante el día	2.24 (SD = 0.79)	0.75 (SD = 0.74)	97.26	<0.001
Eficiencia del sueño	2.02 (SD = 1.22)	0.43 (SD = 0.88)	56.68	<0.001
Calidad del sueño global	2.06 (SD = 0.81)	0.65 (SD = 0.74)	84.72	<0.001
Tratamiento farmacológico	1.47 (SD = 1.27)	0.29 (SD = 0.64)	28.09	<0.001
PSQI puntuación total	13.18 (SD = 3.90)	5.06 (SD = 3.25)	131.83	<0.001
SF-36 Health Survey Quality of Life				
Transición de salud	38.73 (SD = 21.97)	53.92 (SD = 18.28)	14.41	<0.001
Función física	50.86 (SD = 21.99)	88.14 (SD = 18.47)	85.96	<0.001
Rol físico	34.93 (SD = 25.71)	89.46 (SD = 16.84)	160.54	<0.001
Dolor corporal	29.66 (SD = 20.72)	81.60 (SD = 19.32)	169.62	<0.001
Salud general	29.02 (SD = 17.41)	71.18 (SD = 18.35)	141.71	<0.001
Vitalidad	24.92 (SD = 16.56)	68.50 (SD = 16.30)	179.47	<0.001
Función social	49.75 (SD = 26.04)	90.93 (SD = 14.81)	96.37	<0.001
Rol emocional	70.10 (SD = 23.28)	92.00 (SD = 14.81)	33.57	<0.001
Salud mental	55.49 (SD = 19.88)	77.79 (SD = 17.00)	37.07	<0.001
SF-36 puntuación media	42.61 (SD = 14.10)	79.26 (SD = 12.20)	197.14	<0.001

Variables	Grupo FM (n = 52)	Grupo control (n = 56)	F/x ²	p
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)				
Discapacidad física para actividades diarias	3.94 (SD = 2.19)	-	-	-
Bienestar	7.24 (SD = 2.58)	-	-	-
Trabajo perdido debido a FM	2.12 (SD = 3.69)	-	-	-
Interferencia del dolor en el trabajo	5.93 (SD = 3.07)	-	-	-
Dolor	6.81 (SD = 2.35)	-	-	-
Fatiga	7.63 (SD = 2.52)	-	-	-
Sentirse descansado	7.96 (SD = 2.20)	-	-	-
Rigidez	7.03 (SD = 2.57)	-	-	-
Ansiedad	6.71 (SD = 2.79)	-	-	-
Depresión	4.77 (SD = 2.97)	-	-	-
FIQ puntuación total	62.86 (SD = 16.18)	-	-	-

Potenciales evocados

En la Figura 8 se observa el trazado de P50, y los datos medios de amplitud y latencia en la Tabla 4.

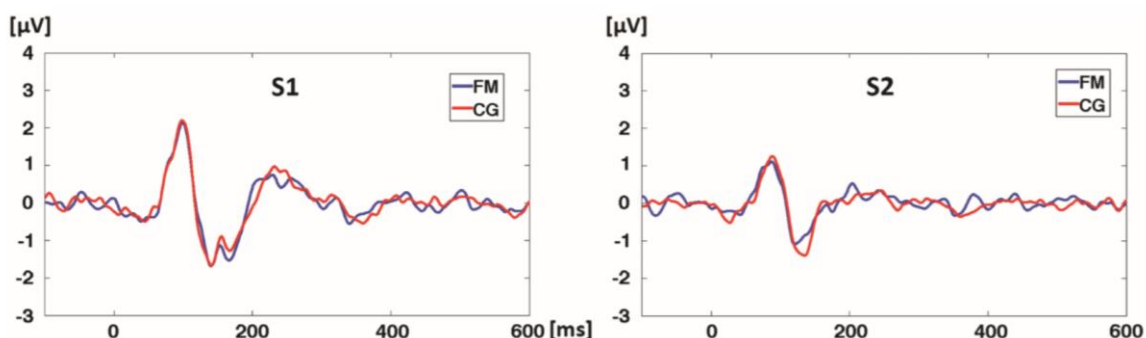


Figura 8: Trazado obtenido en Cz para la secuencia completa de estímulos S1-S2 en pacientes con FM (azul) y grupo control (rojo).

Tabla 4: Latencia y amplitud de P50 al primer (S1) y segundo (S2) estímulos e índice Qr. Desviaciones típicas entre paréntesis.

	S1		S2		Qr
	Latencia	Amplitud	Latencia	Amplitud	
FM	78.69 (9.25)	2.77 (1.18)	68.04 (11.71)	1.83 (0.92)	0.71 (0.44)
GC	75.62 (11.05)	2.63 (1.19)	72.18 (10.18)	1.94 (0.75)	0.86 (0.49)

El ANOVA de medidas repetidas mostró que la amplitud de P50 se redujo en ambos grupos (efecto de estímulo: $F(1,105) = 66.425$; $p < 0.001$; $S1 = 2.70 \pm 1.14 \mu V$; $S2 = 1.89 \pm 0.81 \mu V$), pero no se encontraron efectos significativos para el Grupo ($F(1,105) = 0.009$; $p = 0.925$; $FM = 2.30 \pm 0.123 \mu V$; $GC = 2.29 \pm 0.119 \mu V$) ni para la interacción Grupo \times Estímulo ($F(1,105) = 1.672$; $p = 0.199$). Para el efecto de Grupo

el valor de *d* de Cohen fue de 0.183 (95% IC: -0.361 a 0.397), y para la interacción Grupo × Estímulo el valor *d* de Cohen fue de 0.250 (95% IC: -0.131 a 0.630).

Las tasas de Qr para ambos grupos fueron inferiores a 1, lo que indica una supresión adecuada de la amplitud de P50 al segundo estímulo repetido. Aunque los pacientes mostraron un Qr más bajo (0.71 ± 0.44) que los participantes del GC (0.86 ± 0.49), la prueba *t* para muestras independientes no fue significativa ($t = -1.695$; $p = 0.093$; *d* de Cohen = 0.328; 95% CI: 0.000–0.701).

Los análisis de correlación lineal de Pearson, realizados solo para la muestra de pacientes FM, no mostraron coeficientes significativos entre la amplitud de P50 o Qr y los síntomas centrales de la enfermedad (Tabla 5), con la excepción de la correlación significativa entre la amplitud de P50 ante S1 y la puntuación media en el SF-36.

Tabla 5: Correlaciones de Pearson entre las variables clínicas y las amplitudes de P50 al primer y segundo estímulo (S1 y S2) e índice P50 Qr.

Variables clínicas	Qr	Amplitud P50 a S1	Amplitud P50 a S2
VAS			
Dolor	-0.083	0.216	0.186
Estado de salud	-0.021	0.163	0.142
Duración de la rigidez por la mañana	-0.073	0.101	0.056
Fatiga	-0.084	0.263	0.182
Estado de ánimo	-0.119	-0.036	-0.048
Cefalea	0.104	-0.130	-0.021
Calidad del sueño	0.159	0.092	0.240
Algometría			
Umbral	-0.004	0.091	0.240
Tolerancia	-0.013	0.046	0.084
Recuento de puntos sensibles	0.108	-0.134	0.061
Beck Depression Inventory (BDI)	-0.064	-0.008	0.027
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	0.173	-0.099	-0.016
SF-36 Health Survey	0.124	-0.391**	-0.235
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	-0.114	0.154	0.086

VAS (visual analogue scales).

** $p < 0.01$.

El ANOVA realizado para comparar subgrupos de pacientes definidos por la presencia (51% de la muestra de FM) o la ausencia de cefalea (49% de la muestra de FM) no mostró diferencias significativas para el índice P50 Qr ($F(1.50) = 0.920$; $p = 0.342$; *d* de Cohen = 0.269; IC 95% = -0.284 a 0.819).

3.5 DISCUSIÓN

Debido a que se ha sugerido que la FM podría caracterizarse por un procesamiento anormal de los estímulos dolorosos y no dolorosos, es relevante explorar diferentes mecanismos y fases del procesamiento de la información para objetivar cuáles podrían ser las principales alteraciones, y poder así avanzar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. Este estudio se ha centrado en la evaluación del componente P50, un componente de los potenciales evocados bien validado como índice de procesos inhibitorios y preatencionales, y ampliamente usado como biomarcador (Moura, 2012). Teniendo en cuenta que algunos estudios habían señalado que otras enfermedades de dolor crónico como la migraña presentan alteraciones en este índice (Ambrosini et al., 2001; Siniatchkin et al., 2003), y que un estudio con pacientes con FM encontró alteraciones inhibitorias tempranas en la modalidad somatosensorial (Montoya et al., 2006), era interesante profundizar en estos resultados.

En este estudio, con una muestra amplia de pacientes y controles (57 en cada grupo) no hemos encontrado diferencias en la modulación sensorial de P50 a los estímulos S1 y S2, ni tampoco en el índice Qr. Este hallazgo sugiere que el mecanismo de modulación sensorial en FM podría estar preservado y que en pacientes con esta enfermedad no hay afectación en el procesamiento de la información en una etapa temprana (al menos en la modalidad auditiva). Los resultados obtenidos son consistentes con los obtenidos por Montoya et. al (2006) que no encontraron diferencias entre FM y controles en la habituación auditiva de los componentes N100 y P200 (Montoya et al., 2006). En la misma línea, también existen evidencias derivadas de estudios de neuroimagen que sugieren que los pacientes con FM podrían presentar respuestas amplificadas a estimulación no dolorosa solo en etapas tardías de integración sensorial (López-Solà et al., 2014).

Por el contrario, nuestros resultados difieren de los encontrados por Choi et al., quienes empleando magnetoencefalografía encontraron déficits en la habituación de N100 ante estimulación auditiva repetitiva (Choi et al., 2016), y también en el componente MMN (Choi et al., 2015). También difieren de los dos estudios previos sobre modulación sensorial auditiva de P50 en pacientes con migraña, en los que se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en el índice P50

(Ambrosini et al., 2001; Siniatchkin et al., 2003). Para profundizar en una posible relación entre la presencia de cefaleas y modulación de P50, analizamos específicamente los índices obtenidos en pacientes con cefaleas crónicas o recurrentes autoinformadas. En este análisis tampoco se encontraron diferencias en el subgrupo de pacientes que referían cefaleas crónicas. Sin embargo, cabe tener en cuenta que en este subgrupo se incluían todo tipo de cefaleas y no solo pacientes con migraña.

En el análisis de correlación, realizado en la muestra de pacientes, tampoco se encontró ninguna asociación significativa entre Qr o la amplitud de S1 o S2 y los síntomas centrales de FM (como el dolor, la fatiga, la disfunción del sueño, la depresión, hipersensibilidad) ni tampoco con el impacto funcional de la enfermedad. Tan solo se encontró una relación significativa entre la puntuación en la escala de calidad de vida SF-36 y la amplitud de P50 ante S1. Sin embargo, teniendo en cuenta el patrón de los resultados de este estudio, esta correlación no parece ser relevante y no afectaría a las conclusiones. La modulación sensorial de P50 se ha considerado un biomarcador (endofenotipo) de algunas patologías caracterizados por alteraciones en el procesamiento de la información, como los trastornos psicóticos (Moura, 2012). Este estudio no nos permite concluir que este índice pueda utilizarse como biomarcador de la FM.

Cabe interpretar estos resultados teniendo en cuenta dos aspectos del presente estudio. En primer lugar, los índices Qr del grupo control son más altos que los informados en estudios con población sana o en los grupos control de los estudios en pacientes con migraña (Ambrosini et al., 2001; Siniatchkin et al., 2003). Además, los intervalos de confianza indican cierta variabilidad en las respuestas de los participantes. A pesar de que un índice Qr alto se puede interpretar como un *sensory gating* deficiente, no existe un punto de corte que permita diferenciar respuestas alteradas o déficits en la modulación sensorial. Un metanálisis sobre este tema mostró que el índice Qr promedio para poblaciones sanas variaron del 16% al 94% en varios estudios, lo que indica una alta variabilidad (Cromwell & Atchley, 2015). En relación a estas cuestiones algunos estudios han sugerido que el índice Qr podría ser más alto en mujeres y edades más avanzadas (Hetrick et al., 1996; Terrasa, Montoya, González-Roldán, & Sitges, 2018). Esta influencia del género y la edad podría estar

explicando estas diferencias, ya que nuestra muestra estuvo formada únicamente por mujeres, y la edad fue sensiblemente mayor que en estudios similares.

En cuanto al paradigma de investigación, se ha empleado un paradigma de supresión típico, con un intervalo inter-estímulos de 500 ms y entre pares de 8 s (Cromwell & Atchley, 2015), por lo que no se han identificado otros factores relacionados con la metodología que puedan estar afectando a los resultados. Sin embargo, cabe tener en cuenta que entre las limitaciones más relevantes de este estudio destaca que las pacientes continuaron tomando su tratamiento habitual (antidepresivos, analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos o su combinación), lo que ha podido introducir algún sesgo en los resultados. Se optó por mantener el tratamiento y no hacer un periodo de *wash-out* debido a criterios clínicos y éticos. Dado que estos fármacos, especialmente los antidepresivos, afectan al SNC y la neurotransmisión, no es posible descartar su papel en los resultados obtenidos. Por lo tanto, aunque los resultados indican que las pacientes con FM mantienen esta función de modulación sensorial temprana preservada, podría ser interesante realizar nuevos estudios que permitan profundizar en este resultado.

3.6 CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio sugieren que las pacientes con FM no presentan déficits en el *sensory gating* o filtrado temprano de estímulos auditivos en comparación con personas sanas. No se ha encontrado ninguna asociación relevante entre los índices de procesamiento preatencional y las variables clínicas, ni tampoco diferencias entre pacientes con vs. sin cefaleas. Estos resultados sugieren que los mecanismos preatencionales en la modalidad auditiva podrían estar preservados en la FM, y que la modulación de P50 no puede considerarse un biomarcador de esta enfermedad.

4. AUMENTO-REDUCCIÓN: EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE AMPLIFICACIÓN PERCEPTUAL⁵

4.1 INTRODUCCIÓN

El fenómeno de aumento/reducción o de dependencia a la intensidad de los Potenciales Evocados Auditivos (PEAs) se ha utilizado para estudiar diferencias individuales en la respuesta de la corteza auditiva ante estímulos auditivos de intensidad creciente (Carrillo-de-la-Peña, 1999; Beauducel, Debener, Brocke, & Kayser, 2000). Habitualmente se ha operativizado calculando la pendiente de la amplitud de pico a pico N1-P2 ante distintas intensidades de estímulos auditivos (Buchsbaum & Silverman, 1968; Hegerl & Juckel, 1993, 2000), y se ha propuesto que este fenómeno reflejaría la integridad de un mecanismo de protección frente a la sobreestimulación sensorial.

El fenómeno de aumento/reducción comenzó a investigarse utilizando índices de EEG en la década de los 60 y 70, a partir de estudios psicofísicos previos. Inicialmente se propuso que las personas podrían clasificarse como “aumentadoras”-aquellas que incrementan su respuesta cerebral a los estímulos de más intensidad-, o como “reductoras” – aquellas que reducen su respuesta ante los estímulos más intensos- (Buchsbaum & Silverman, 1968). Estudios posteriores propusieron superar este enfoque dicotómico y considerar este fenómeno como un continuo, al tiempo que se proponía como un marcador de la actividad serotoninérgica. Debido a una fuerte inervación serotoninérgica de la corteza auditiva primaria, se propuso que una alta dependencia a la intensidad de los PEAs podría reflejar una actividad serotoninérgica débil (Hegerl & Juckel, 1993; Juckel et al., 2003). De este modo, este índice ha sido propuesto como un marcador biológico en diferentes trastornos en los que la actividad serotoninérgica podría tener un papel relevante como el trastorno obsesivo-compulsivo (Baumgarten & Grozdanovic, 1998; Stein, 2002), los trastornos

⁵ Los principales resultados de este estudio han sido publicados en Samartin-Veiga et al. (2020), ver referencia completa en Anexo 1.

de ansiedad generalizada (Hilbert, Lueken, & Beesdo-Baum, 2014), los trastornos afectivos (Brocke, Beauducel, John, Debener, & Heilemann, 2000; Park, Lee, & Lee, 2014) o la esquizofrenia (Juckel et al., 2003). Además, la dependencia a la intensidad de los PEAs ha mostrado predecir la respuesta al tratamiento en la depresión (Juckel et al., 2007; Lee, Park, Lee, & Shim, 2015) o el trastorno de ansiedad generalizada (Park, Kim, Kim, Im, & Lee, 2011).

En relación a la investigación en dolor crónico, estudios clásicos sobre la relación entre la percepción del dolor y el aumento/reducción utilizando procedimientos psicofísicos (Knorrning, 1975; Petrie, 1960; von Knorrning, Almay, Johansson, & Terenius, 1979) mostraron un patrón aumentador más frecuentemente en pacientes con dolor crónico y mayor tolerancia al dolor en los “reductores” que los “aumentadores”. En estudios más recientes, se ha informado que los pacientes con cefaleas recurrentes y migraña muestran una fuerte dependencia a la intensidad en los PEAs (Ambrosini, Rossi, De Pasqua, Pierelli, & Schoenen, 2003; Siniatchkin, Kropp, Neumann, Gerber, & Stephani, 2000; Wang, Timsit-Berthier, & Schoenen, 1996).

En FM, solo existe un estudio previo que encontró menores latencias a N1 y P2 y una mayor dependencia de la intensidad en los PEAs en los pacientes en una tarea de aumento/reducción con presentación de estímulos en bloques (60, 70, 80, 90, and 105 dB en series sucesivas). Las diferencias más notables entre los pacientes y controles se encontraron en las intensidades más altas. Estos resultados se interpretaron en el marco de la hipótesis de la hipervigilancia generalizada, como una evidencia de un déficit en el sistema inhibitorio que protege contra la sobreestimulación y en la función serotoninérgica, que podrían ser factores cruciales en la fisiopatología de la FM. Estos resultados, además, sugerían la posibilidad de plantear la dependencia a la intensidad como un biomarcador que podría ser útil para guiar el tratamiento (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006).

El presente estudio pretende replicar estos resultados previos, con la finalidad de aportar evidencia adicional que permita evaluar el papel de la dependencia a la intensidad como biomarcador en FM. Además, dado que la presentación estimular de forma aleatoria vs en bloques puede involucrar diferentes procesos atencionales (mecanismos *bottom-up* y *top down*, respectivamente) (Carrillo-de-la-Peña, 1999; 2001), es interesante analizar el efecto de la atención. Una mayor amplitud de los

PEAs ante estímulos intensos, esperados y repetidos (presentación en bloques) en los pacientes podría indicar un déficit en los mecanismos centrales de protección ante estimulación intensa, mientras que una mayor respuesta a los estímulos inesperados (presentación aleatoria) indicaría diferencias en cuanto a la captura atencional.

Por último, debido a que estudios previos han sugerido que el efecto de la medicación puede explicar, al menos parcialmente, las inconsistencias en la literatura (Nathan, Segrave, Phan, O'Neill, & Croft, 2006), se hará un análisis para controlar esta variable.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal de este estudio fue analizar si las pacientes con FM presentan una percepción amplificadas ante estímulos auditivos de intensidad variable, y si existen diferencias según el mecanismo atencional involucrado, en relación a un grupo control. Como objetivos secundarios nos planteamos analizar, sólo para la muestra de pacientes, si hay relación entre las respuestas cerebrales a estímulos auditivos y las principales características clínicas y síntomas de la FM, así como diferencias relacionadas con la presencia de medicación que afecta al SNC. Para ello se empleará el paradigma de aumento-reducción con dos variantes: presentación aleatoria (involucrando mecanismos *bottom-up*) y presentación en bloques (mecanismos *top-down*).

Las hipótesis concretas de este estudio son:

Hipótesis 1: Las personas con FM, en comparación con controles sanas, mostrarán mayores amplitudes de los componentes N1-P2 a los tonos más intensos, especialmente cuando son predecibles, como en la presentación de bloques.

Hipótesis 2: En el grupo de pacientes, se espera encontrar una correlación positiva entre la función de intensidad/amplitud (pendiente) de los potenciales evocados y la gravedad de los síntomas principales de FM.

Hipótesis 3: La medicación con efectos en el SNC reducirá la amplitud de los PEAs.

4.3 METODOLOGÍA

A continuación, se describe la metodología para el estudio en el que se empleó una tarea con presentación aleatoria de los estímulos (estudio 1) y con presentación en bloques (estudio 2).

Participantes

La muestra del estudio 1 fue la misma que en el estudio de P50 anteriormente descrito. Participaron 50 pacientes con FM (edad media: 47.30; DE: 8.00) y 60 controles sanas (GC) (edad media: 45.06; DE: 10.34). Se descartaron cuatro pacientes y una persona del grupo control debido a sus altos umbrales en la audiometría; además, una paciente con FM fue eliminada debido a un error en la grabación.

Para el estudio 2, se reclutaron 28 pacientes con FM (edad media: 50.31; DE: 9.20) y 30 participantes del GC (edad media: 48.44; DE: 11.18). Dos pacientes con FM fueron descartadas, una por deficiencia auditiva y otra por molestia ante los tonos más fuertes.

El diagnóstico de las participantes se confirmó utilizando los criterios ACR (Wolfe et al., 1990; 2020). Además, en ambos estudios, las participantes fueron evaluadas mediante una entrevista clínica integral y varios cuestionarios autoinformados (ver evaluación clínica en estudio P50). Además, solo en el estudio 1, evaluamos los 18 puntos sensibles mediante algometría de presión.

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes, cuyos datos fueron codificados (pseudonimización). El Comité de Ética de la Universidad de Santiago de Compostela (estudio 1) y el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (estudio 2, código de registro 2013/582) aprobaron el procedimiento y se ejecutó de acuerdo con el código ético de la declaración de Helsinki.

Procedimiento

Estímulos y tareas

En el estudio 1 los PEAs se obtuvieron mediante una serie pseudoaleatoria de 288 estímulos auditivos, 72 de cada intensidad ($S1 = 70$ dB, $S2 = 80$ dB, $S3 = 90$ dB y $S4 = 105$ dB SPL). Los estímulos tuvieron una frecuencia de 1000 Hz y una duración de 50 ms, con un intervalo inter-estímulo aleatorio de 1500 ± 100 ms. Cada intensidad fue igualmente precedida por cada una de las otras 3 intensidades.

En el estudio 2 la tarea consistió en 180 ensayos, 60 de cada intensidad ($S1 = 70$ dB, $S2 = 90$ dB y $S3 = 105$ dB SPL), presentados en 3 bloques con estímulos de la misma intensidad. Los tonos tenían una frecuencia de 1000 Hz y una duración de 50 ms, con un intervalo inter-estímulo aleatorio de 1400 ± 100 ms. Había dos formas de presentación de los bloques (intensidad creciente o decreciente) que se contrabalancearon entre los participantes.

Registro EEG

El procedimiento fue el mismo que el descrito para el estudio P50. La única diferencia fue que en el estudio 2 se utilizó un sistema ActiChamp de 32 electrodos (Brain Products inc.), con sistema internacional 10-20 y referencia a la nariz.

Procesamiento de los datos EEG

Los datos de EEG se analizaron utilizando la herramienta EEGLab 13.3 (Delorme & Makeig, 2004). El EEG fue re-referenciado a una referencia promedio. Se utilizó una interpolación con *spline* esférico para reconstruir canales defectuosos. Los segmentos ruidosos del EEG, producidos por movimientos oculares u otros artefactos, fueron rechazados por inspección visual. Los datos se filtraron digitalmente utilizando un filtro de paso alto de 0.5 Hz y un filtro de paso bajo de 30 Hz. Las épocas se extrajeron desde 0.4 segundos antes del estímulo hasta 1.2 segundos después del estímulo. Se aplicó un algoritmo extendido de Análisis de Componentes Independientes (ICA) a los datos electrofisiológicos (Makeig, Bell, Jung, & Sejnowski, 1996), y los componentes relacionados con la actividad ocular o muscular se eliminaron después de la inspección visual.

Las épocas de EEG utilizadas para el análisis se corrigieron utilizando una línea de base de -200 a 0 milisegundos. Medimos las amplitudes de pico a línea base de N1 y P2 a cada intensidad en los electrodos Fz y Cz, dado que estos son los lugares donde dichos componentes suelen mostrar sus mayores amplitudes (Carrillo-de-la-Peña, 1999). En el estudio 1, el componente N1 se identificó como el pico más negativo dentro del rango 50-160 ms en Fz, y dentro del rango 90-160 ms en Cz; y P2 como el pico más positivo dentro del rango de 150-250 ms en Fz y Cz. En el estudio 2, N1 se identificó como el pico más negativo dentro del rango de 80-150 ms en Fz y Cz; y P2 como el pico más positivo dentro del rango 150-300 ms en Fz, y dentro del rango 160-300 ms en Cz. La amplitud de N1-P2 se calculó como la diferencia pico a pico.

Análisis de los datos

Se realizaron pruebas t de Student para evaluar posibles diferencias entre grupos en variables demográficas y clínicas sólo para la muestra del estudio 2⁶. Además, se realizó un ANOVA de medidas repetidas sobre la amplitud N1-P2, con Electrodo (Fz vs. Cz) e Intensidad (70, 80, 90, 105 dB o 70, 90, 105 dB, para el estudio 1 y 2 respectivamente) como factores intra-sujeto y Grupo (FM vs. GC) como factor entre sujetos, independientemente para cada estudio. Ajustamos los grados de libertad mediante la corrección de Greenhouse-Geisser para determinar los niveles de significancia cuando se violó el supuesto de esfericidad.

Para los pacientes con FM, también realizamos un ANOVA de modelo mixto con Electrodo e Intensidad como factores intra-sujetos y Grupo de medicación (con vs sin medicación central) como un factor entre sujetos, sobre la amplitud N1-P2. Se realizaron análisis del tamaño del efecto para evaluar la magnitud de las diferencias entre los grupos. Específicamente, la d de Cohen se calculó para las pruebas t y el eta cuadrado parcial [η^2] para los ANOVA.

Finalmente, se realizaron análisis de correlación de Pearson para evaluar la relación entre variables psicofisiológicas y clínicas. Para ello, en primer lugar, se calculó la pendiente de amplitud/intensidad del N1-P2 mediante regresión lineal para cada sujeto, como medida de la dependencia de intensidad de los PEAs. Se utilizaron pendientes logarítmicas en lugar de pendientes brutas ya que sus valores estaban más

⁶ Los datos clínicos de la muestra del estudio 1 se muestran en el apartado anterior (estudio P50).

cerca de la distribución normal. Luego, calculamos las correlaciones con los índices clínicos, para el grupo total de FM y por separado para cada grupo de medicación.

Todos estos análisis estadísticos se realizaron con SPSS (v. 20).

4.4 RESULTADOS

Se presentan los resultados para el estudio 1 (presentación aleatoria) y estudio 2 (presentación en bloques), separadamente.

Estudio 1

Variables clínicas y sociodemográficas

Las variables clínicas y sociodemográficas se pueden ver en el estudio P50. El patrón de medicación de las pacientes puede verse en el Anexo 7.

Si bien todas las pacientes fueron diagnosticadas previamente según las recomendaciones de la ACR (Wolfe et al., 1990), encontramos que 5 de ellas no cumplían el criterio de tener más de 11 puntos sensibles con valores inferiores a 4 kg/cm². Debido a las críticas en torno a este criterio (Wolfe, 1997), decidimos mantener a estas participantes en los análisis.

Potenciales evocados

La Figura 9 muestra mayores amplitudes N1-P2 en Cz que en Fz, y un aumento en la amplitud a medida que aumenta la intensidad, así como diferencias entre ambos grupos solo para los tonos más intensos (en verde). Asimismo, se puede observar que la distribución topográfica de N1 fue fronto-central, mientras que la distribución de P2 fue centro-parietal en ambos grupos.

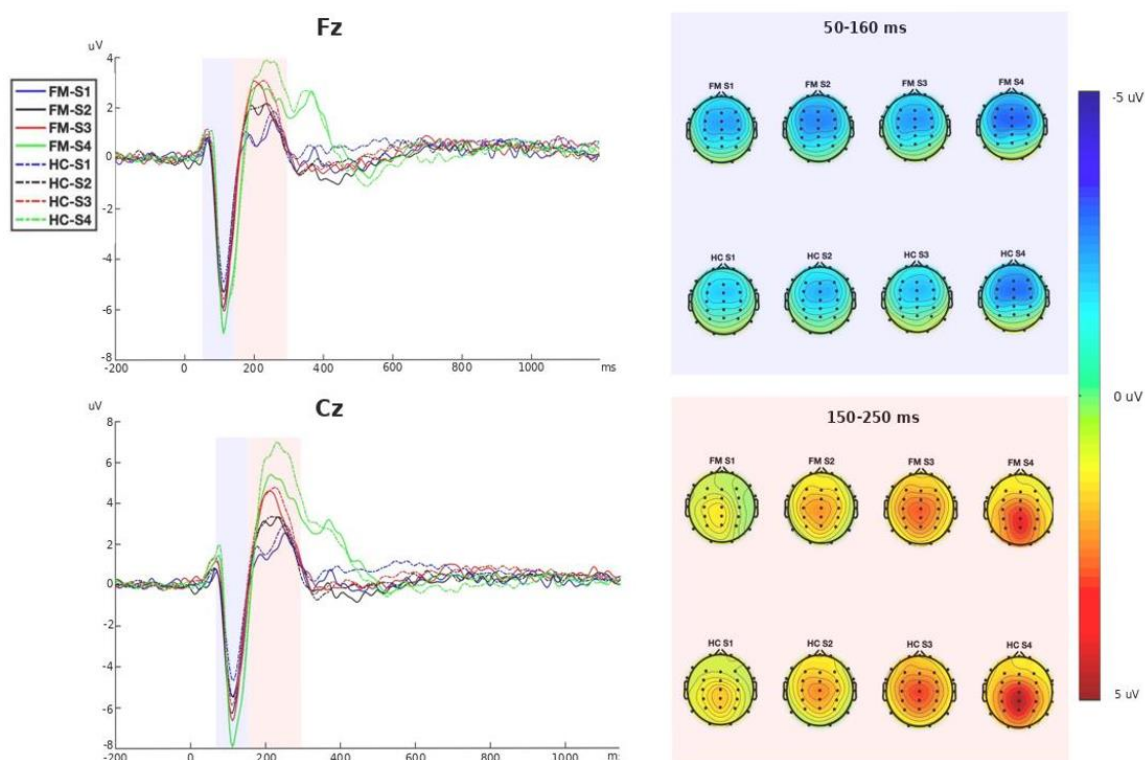


Figura 9: Actividad eléctrica cerebral en respuesta a la estimulación auditiva en pacientes con fibromialgia (FM; línea continua) y controles sanos (GC; línea discontinua). Las formas de onda representan los potenciales evocados auditivos (PEAs) en los electrodos Fz (arriba) y Cz (abajo) provocados por los tonos de 70 dB (S1; línea azul), 80 dB (S2; línea negra), 90 dB (S3; roja línea) y 105 dB (S4; línea verde). En el lado derecho se muestra la distribución espacial de la actividad eléctrica provocada por estímulos de diferente intensidad. La parte superior muestra la representación topográfica de N1 (medida como el valor medio de 50-160 ms después de la presentación de los estímulos), y la parte inferior muestra la topografía de P2 (medida de 150-250 ms).

El ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto significativo del Electrodo [$F(1,108) = 123.87$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.53$], Intensidad [$F(3,324) = 140.13$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.56$] y Electrodo x Intensidad [$F(3,324) = 84.98$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.44$] sobre la amplitud de N1-P2. Las amplitudes aumentaron a medida que aumentaba la intensidad del estímulo, siendo mayores en Cz que en Fz, especialmente para las intensidades más altas. Las comparaciones post-hoc revelaron diferencias significativas entre cada par de niveles de intensidad (S1 vs. S2; S1 vs. S3; S1 vs. S4; S2 vs. S3; S2 vs. S4; S3 vs. S4), en ambos electrodos. También encontramos una interacción significativa Intensidad x Grupo [$F(3,324) = 3.54$; $p = 0.039$; $\eta^2 = 0.03$], con un tamaño de efecto medio ($\eta^2 > 0.01$). Como puede verse en la Tabla 6, las pacientes mostraron amplitudes ligeramente mayores a las intensidades S1 a S3, pero

menores a la S4, en comparación con las controles sanas. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las comparaciones post-hoc.

Tabla 6: Amplitud pico a pico N1-P2 (en μV) medido en los electrodos Fz y Cz para las diferentes intensidades (S1, S2, S3 y S4) (desviaciones estándar entre paréntesis), para pacientes con FM y grupo control (GC).

ESTÍMULO	FM (n=45)		GC (n=59)	
	Amplitud N1-P2		Amplitud N1-P2	
	Fz	Cz	Fz	Cz
S1 (70 dB)	8.89(3.89)	10.09(4.37)	8.58(3.17)	9.50(3.22)
S2 (80 dB)	10.41(4.65)	12.21(4.95)	9.62(3.69)	11.07(3.93)
S3 (90 dB)	11.08(4.81)	13.32(5.03)	10.72(4.12)	13.08(4.69)
S4 (105 dB)	13.00(5.79)	17.06(7.01)	14.03(5.85)	18.10(7.23)

El ANOVA realizado para evaluar el efecto de la medicación en el grupo FM reveló efectos significativos para Intensidad [$F(3,48) = 50.78$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0,76$], Electrodo [$F(1,23) = 77.52$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.77$], e Intensidad x Electrodo [$F(3,144) = 47.89$; $p < 0.001$; $\eta^2 = 0.50$]. Además, encontramos un efecto principal del grupo de medicación [$F(1,48) = 5.15$; $p = .023$; $\eta^2 = 0.1$], con un tamaño de efecto medio ($\eta^2 > 0.01$). Las comparaciones post-hoc revelaron que las pacientes que usaban medicación con efectos centrales mostraban amplitudes N1-P2 más pequeñas (media = $10.70 \mu\text{V}$; $n = 27$) que las pacientes sin medicación que afectaba al SNC (incluyendo pacientes sin medicación o con analgésicos periféricos o antiinflamatorios; amplitud media N1-P2 = $13.55 \mu\text{V}$; $n = 23$), independientemente de la intensidad y el electrodo [$F(1,48) = 5.15$; $p = .023$]. (Ver Figura 10).

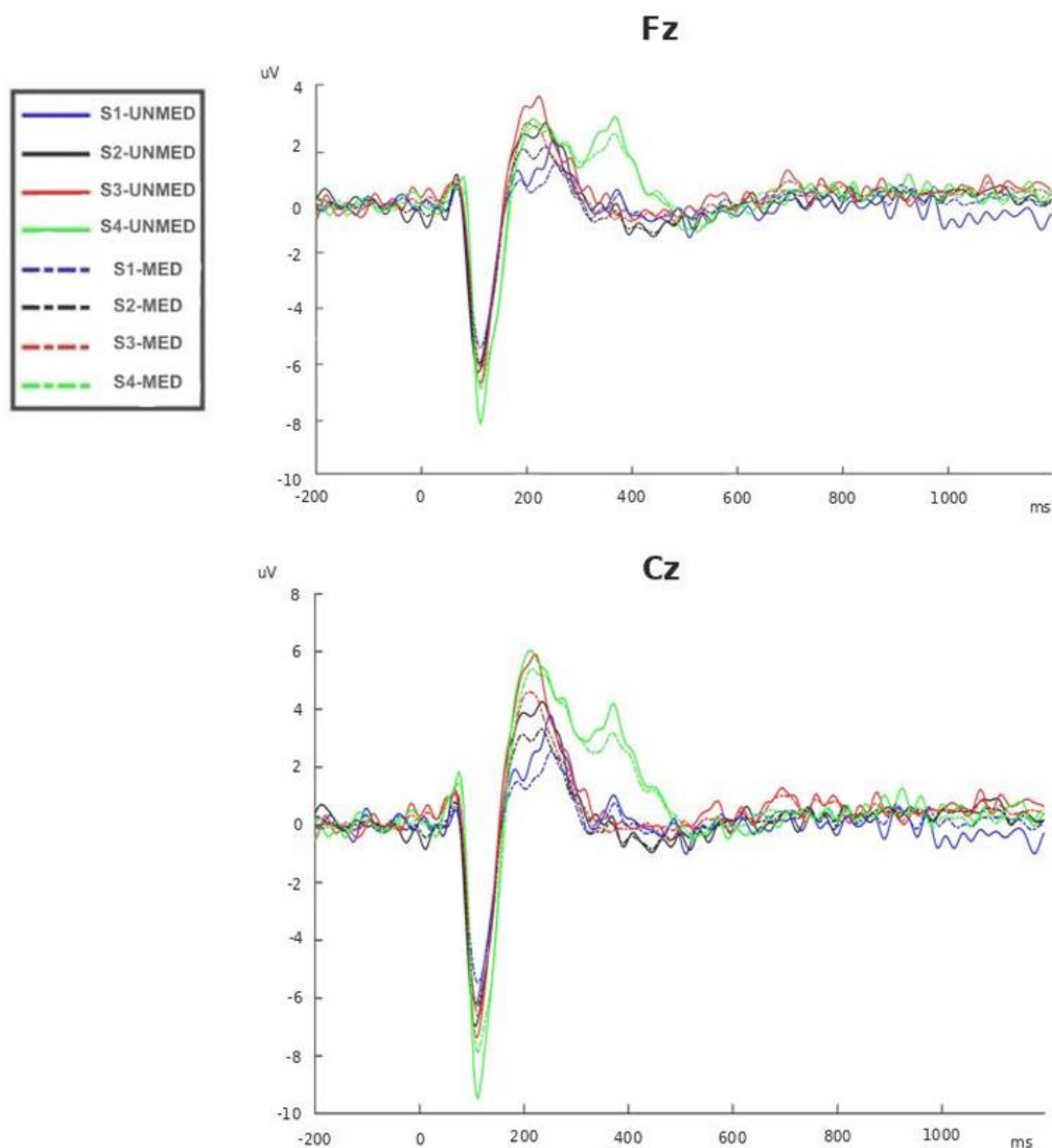


Figura 10: Actividad eléctrica cerebral en respuesta a la estimulación auditiva en pacientes con fibromialgia sin medicación con efectos centrales (UNMED; línea continua) o con medicación con efectos centrales (MED; línea discontinua). Las formas de onda representan los potenciales evocados auditivos (PEAs) en los electrodos Fz (arriba) y Cz (abajo) provocados por los tonos de 70 dB (S1; línea azul), 80 dB (S2; línea negra), 90 dB (S3; rojo línea) y 105 dB (S4; línea verde).

Para el grupo de pacientes también se calculó la pendiente de intensidad/amplitud de N1-P2 en Cz (porque era el electrodo que mostraba las mayores amplitudes) y se correlacionó con las variables clínicas. No se observó una correlación significativa con ninguno de los síntomas de FM (evaluados por VAS, FIQ, SF-36, BDI, PSQI y valores de umbral de dolor y tolerancia), independientemente del patrón de medicación de las pacientes.

Estudio 2**Variables clínicas y sociodemográficas**

Como puede verse en la Tabla 7, ambos grupos eran comparables en edad y nivel de educación. En cuanto a las variables clínicas, las pacientes con FM mostraron mayor afectación que las controles en todas las variables evaluadas, con un gran tamaño del efecto.

Tabla 7: Valores medios (desviaciones estándar entre paréntesis) de las variables clínicas y sociodemográficas para el grupo de pacientes con FM y el grupo control (GC).

VARIABLE	FM n	FM Media (SD)	GC n	GC Media (SD)	t	p	Cohen's d
Edad	26	50.31(9.20)	27	48.44(11.18)	0.66	n.s.	-
Años de educación	26	9.96(4.06)	23	11.26(4.16)	-1.11	n.s.	-
VAS Dolor	28	6.24(1.64)	30	3.23(3.33)	4.42	p<0.001	1.15
VAS Estado de salud	28	6.14(2.09)	30	3.65(2.97)	3.70	p<0.01	0.97
VAS Estado de ánimo	27	5.93(2.40)	30	3.75(2.97)	3.03	p<0.01	0.81
VAS Sueño no reparador	28	6.96(2.28)	30	3.61(3.22)	4.60	p<0.001	1.20
SSS	25	10.48(1.16)	29	7.62(1.95)	6.64	p<0.001	1.78
WPI	25	12.52(4.32)	29	1.86(1.98)	11.35	p<0.001	3.17
BDI	27	22.93(10.78)	23	10.96(5.60)	6.01	p<0.001	1.39
PSQI total	27	13.48(5.06)	20	5.70(3.80)	5.77	p<0.001	1.74

VAS: Visual Analogue Scale; SSS: Symptom Severity Score; WPI: Widespread Pain Index; BDI: Beck Depression Inventory; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; n.s.: no significativo.

Potenciales evocados

Como se puede ver en la Figura 11, en este estudio (presentación en bloque) también observamos amplitudes N1-P2 mayores sobre Cz que Fz para todas las intensidades, y topografías similares al estudio 1. En desacuerdo con el estudio anterior (presentación aleatoria), las mayores amplitudes N1-P2 no se asociaron con los tonos más fuertes (en rojo).

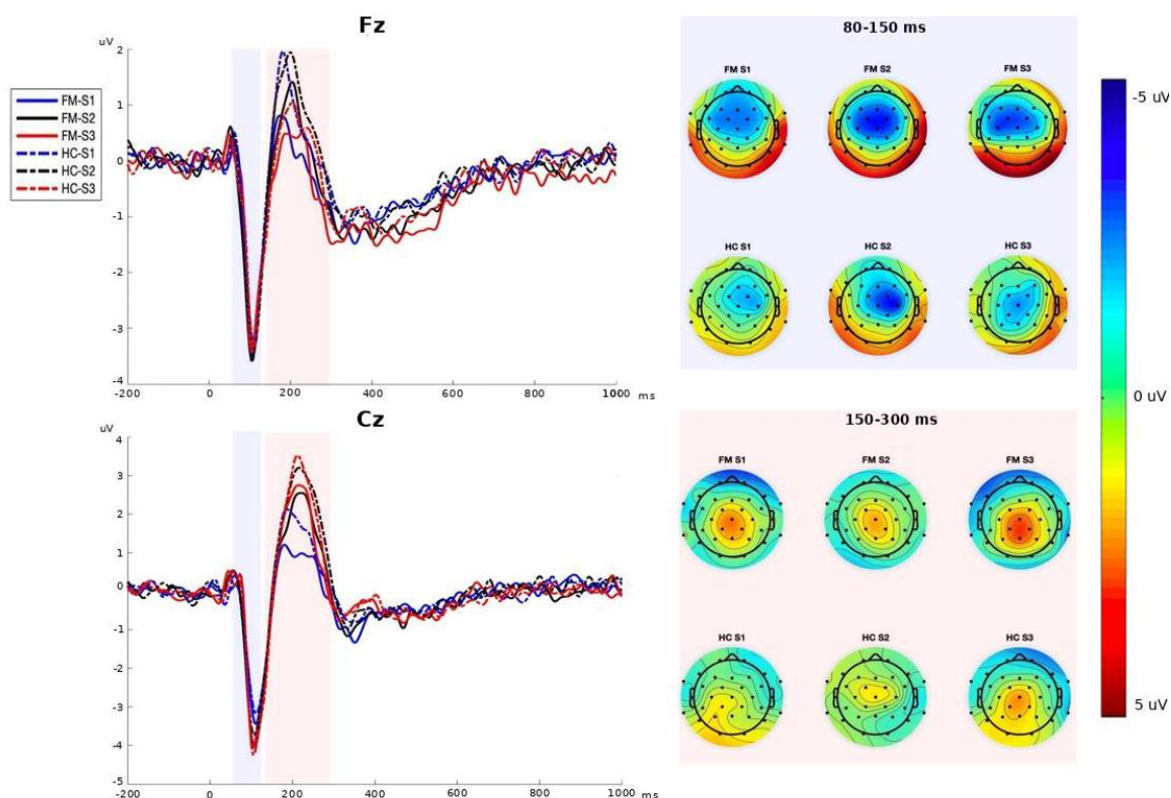


Figura 11: Potenciales evocados auditivos (PEAs) en los electrodos Fz y Cz provocados por los tonos de 70 dB (S1; línea azul), 90 dB (S2; línea negra) y 105 dB (S3; línea roja) en pacientes con fibromialgia (FM; línea continua) y controles sanos (GC; línea discontinua). La imagen de la derecha muestra la distribución en el cuero cabelludo de las amplitudes provocadas por los tres estímulos. La parte superior muestra la topografía de N1 (medida como el valor medio de 80-150 ms), y la parte inferior muestra la topografía de P2 (medida de 150-300 ms).

El ANOVA de medidas repetidas mostró efectos significativos de Electrodo [$F(1,54) = 34.728$; $p < .001$; $\eta^2 = 0.39$], Intensidad [$F(2,108) = 20.559$; $p < .001$; $\eta^2 = 0.28$] y Electrodo x Intensidad [$F(2,108) = 18,311$; $p < .001$; $\eta^2 = 0,25$] sobre la amplitud pico a pico de N1-P2. Las comparaciones post-hoc revelaron que las amplitudes de N1-P2 a la intensidad más alta (S3) no eran significativamente mayores que las de las intensidades más bajas (S1 o S2). Además, el análisis no mostró efectos principales ni interacciones significativas para el Grupo.

Tabla 8: Media de la amplitud N1-P2 (en μV) en los electrodos Fz y Cz para cada una de las intensidades (desviación estándar entre paréntesis), para el grupo FM y el grupo control (GC)

ESTÍMULO	FM (n=26)		GC (n=30)	
	Amplitud N1-P2		Amplitud N1-P2	
	Fz	Cz	Fz	Cz
S1 (70 dB)	5.41(2.20)	5.92(2.18)	5.96(1.91)	6.45(2.12)
S2 (90 dB)	6.39(2.87)	7.62(2.78)	6.75(2.41)	8.40(2.70)
S3 (105 dB)	5.37(2.77)	7.48(2.79)	6.08(2.45)	8.66(2.80)

En cuanto al efecto de la medicación, el ANOVA mostró efectos significativos para Intensidad [$F(2,46) = 7.74$; $p < .01$; $\eta^2 = 0.25$], Electrodo [$F(1,23) = 10.34$; $p < .01$; $\eta^2 = 0.31$] e Intensidad x Electrodo [$F(2,46) = 4.05$; $p = .024$; $\eta^2 = 0.15$]. Aunque las pacientes con medicación SNC ($n = 17$) mostraron amplitudes N1-P2 menores que las pacientes sin ella ($n = 8$; $5.90 \mu\text{V}$ vs $7.43 \mu\text{V}$), el efecto del grupo de medicación no alcanzó el nivel significativo [$F(1, 23) = 3.07$; $p = .093$]. (Figura 12).

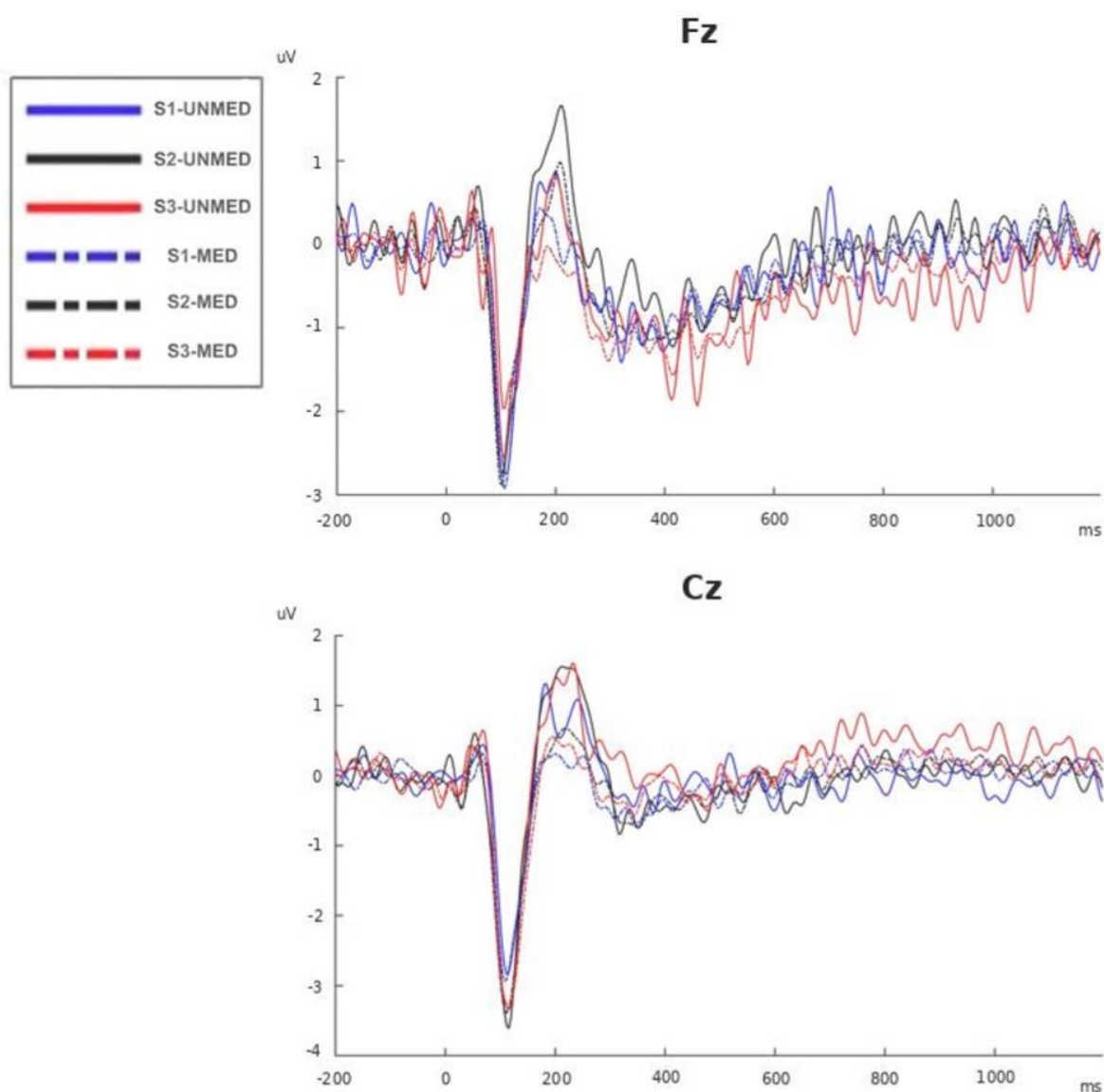


Figura 12: Potenciales evocados auditivos (PEAs) en los electrodos Fz (arriba) y Cz (abajo) provocados por los tonos de 70 dB (S1; línea azul), 90 dB (S2; línea negra) y 105 dB (S3; rojo línea) en pacientes con FM sin medicación (UNMED), y con medicación (MED).

Finalmente, no se encontró una correlación significativa entre los síntomas de FM (evaluados por VAS, SSS, WPI, BDI y, PSQI) y la pendiente de amplitud/intensidad del complejo N1-P2 en Cz para las pacientes, independientemente de su patrón de medicación.

4.5 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue investigar la presencia de amplificación sensorial en pacientes con FM analizando la actividad cerebral asociada al procesamiento de estímulos auditivos de intensidad creciente. Contrariamente a lo esperado, no encontramos diferencias entre pacientes y controles sanas en la amplitud del complejo N1-P2, un índice fiable de la cantidad de recursos neuronales dedicados al procesamiento de estímulos auditivos, relacionado con mecanismos centrales que protegen de la sobreestimulación (Hegerl & Juckel, 1993, 2000).

Un estudio previo de nuestro grupo sugería la presencia de una fuerte dependencia a la intensidad de los PEAs en los pacientes con FM (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006). Con el objetivo de replicarlo, y además analizar la influencia de mecanismos atencionales *bottom-up* vs *top-down* en los resultados, aplicamos dos variantes de la tarea: presentación aleatoria vs. en bloques de estímulos. Estudios previos han descrito que en la presentación aleatoria los estímulos de mayor intensidad capturan la atención de forma involuntaria (Carrillo-de-la-Peña, 1999), lo que permitiría evaluar cómo afectan los mecanismos *bottom-up* al proceso de amplificación sensorial. Contrariamente a lo esperado, el grupo de pacientes presentó menores amplitudes a los tonos más altos, aunque las comparaciones post-hoc no fueron significativas (a pesar de que más de un 80% de las pacientes informaron de hipersensibilidad al ruido).

En el estudio 2, y para evaluar la influencia de mecanismos *top-down*, se empleó una presentación en bloques de estímulos de la misma intensidad. Como los tonos más intensos eran predecibles, los sujetos podían anticipar su aparición y poner en funcionamiento mecanismos inhibitorios de entrada sensorial. Con esta tarea, también se encontraron respuestas similares en pacientes y en controles, mostrando ambos una adecuada integridad de los mecanismos inhibitorios y una reducción de la amplitud a los tonos de 105 dB. Por ello, aunque la evidencia previa ha señalado que

los pacientes con FM se caracterizan por la presencia de amplificación sensorial e hipersensibilidad a estímulos auditivos y al ruido (Geisser et al., 2008; Hollins et al., 2009; McDermid et al., 1996; Wilbarger & Cook, 2011), nuestros hallazgos no apoyan la presencia de un procesamiento auditivo aumentado.

En los estudios 1 y 2 tampoco encontramos una correlación significativa entre las pendientes N1-P2 y los síntomas de FM evaluados. La pendiente N1-P2 se ha considerado un índice de actividad serotoninérgica y un biomarcador biológico en diferentes trastornos en los que este neurotransmisor podría tener un papel relevante como el trastorno obsesivo-compulsivo (Baumgarten & Grozdanovic, 1998; Stein, 2002), los trastornos de ansiedad generalizada (Hilbert et al., 2014) o los trastornos afectivos (Brocke et al., 2000; Park et al., 2014; Paul-Savoie et al., 2011). Teniendo en cuenta la implicación de la serotonina en la inhibición del dolor (Bardin, 2011; Martin et al., 2017), y a que se ha sugerido que la FM podría caracterizarse por una disfunción serotoninérgica (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006), esperábamos encontrar una asociación entre la pendiente y las medidas de dolor empleadas y/o la presencia de síntomas depresivos.

A pesar de este patrón de resultados sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, cabe tener en cuenta que estos hallazgos pueden estar mediados, al menos parcialmente, por el efecto de la medicación. En este estudio se llevó a cabo un análisis para verificar el efecto de los tratamientos con efectos en el SNC en el grupo FM. Estos resultados mostraron una reducción global de la amplitud de N1-P2 en el grupo con medicación central (que no alcanzó el nivel de significación en el estudio 2). De forma similar, estudios previos han mostrado esta disminución en controles sanos (Nathan et al., 2006; Simmons, Nathan, Berger, & Allen, 2011).

En cuanto a las limitaciones de este estudio, además del problema de no haber estudiado a pacientes sin medicación, una de las principales limitaciones es no haber evaluado la percepción o sensibilidad a los tonos y no haber empleado una escala de hipervigilancia autoinformada, datos que probablemente hubiesen ayudado a profundizar en los resultados obtenidos.

4.6 CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio no proporcionan evidencia de un procesamiento central aumentado de estímulos auditivos en FM (independientemente de la presentación de los estímulos y la consecuente implicación de mecanismos *top-down* o *bottom-up*), ni de su relación con la presencia o gravedad de los síntomas. Sin embargo, dado el efecto observado de la medicación, no puede descartarse el papel de la amplificación sensorial como un mecanismo fisiopatológico subyacente en la FM.



5. ESTUDIO STROOP: EVALUACIÓN DE LA PRESENCIA DE SESGOS ATENCIONALES Y ALTERACIONES EN EL PROCESAMIENTO DE ESTÍMULOS EMOCIONALES

5.1 INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la investigación ha señalado la relevancia de los factores cognitivos y afectivos en la FM (Burgmer et al., 2009; Geenen, van Ooijen-van der Linden, Lumley, Bijlsma, & van Middendorp, 2012), así como la implicación de procesos atencionales disfuncionales (Glass, 2009). En el ámbito del dolor crónico, la idea de que los pacientes atienden selectivamente al dolor ha sido particularmente influyente (Crombez et al., 2005; Crombez et al., 2013). Siguiendo modelos cognitivo-afectivos, y dado el papel que los procesos atencionales podrían tener en la cronificación del dolor, esta idea ha dado lugar a una línea de investigación sobre sesgos atencionales, definidos como atención selectiva no solo al dolor, sino también a información relacionada con éste (Crombez, Hermans, & Adriaensen, 2000; Eccleston & Crombez, 1999).

En los estudios que investigan la presencia de sesgos atencionales habitualmente éstos se han evaluado a través de medidas conductuales (tiempos de reacción o TRs), empleando paradigmas en los que el procesamiento de la información relacionada con el dolor es irrelevante para la tarea. Uno de los paradigmas más empleados es el Stroop emocional, una versión adaptada de la tarea Stroop clásica (Stroop, 1935), que surgió en la década de 1970, con el interés de evaluar el procesamiento cognitivo asociado a las emociones (Schoth et al., 2012). En la versión original de esta tarea, se requiere que un participante nombre el color de un elemento (habitualmente nombres de colores), intentando ignorar su contenido. Stroop encontró que los participantes tardan más en nombrar los colores cuando los elementos base son palabras de color diferente (Williams et al., 1996).

En pacientes con FM, el Stroop clásico ha sido empleado en diferentes estudios para medir velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, fundamentalmente control inhibitorio, mostrando peores resultados en comparación con controles sanos (Bell et al., 2018). Sin embargo, en el ámbito del dolor crónico una de las tareas más empleadas ha sido el Stroop modificado o Stroop emocional (Emotional Stroop test, EST), incluyendo palabras relacionadas con el dolor o con la patología a estudio. El sesgo atencional se infiere cuando el TR requerido para nombrar las palabras relacionadas con el dolor es mayor en comparación con palabras neutras (Crombez et al., 2013). En un metanálisis que incluyó 22 estudios que emplearon Stroop Emocional se confirmó la presencia de un sesgo atencional en pacientes con dolor crónico, aunque el tamaño del efecto fue pequeño, resultados que cuestionan la robustez de este efecto (Crombez et al., 2013).

Particularmente en la FM, se han publicado tres estudios empleando paradigmas de Stroop emocional, y solo uno de ellos registró la actividad cerebral con EEG (Mercado et al., 2013). En el primero, las pacientes con FM y el grupo control tuvieron que nombrar los colores de palabras que describían síntomas de la enfermedad, así como palabras no relacionadas con la enfermedad positivas, negativas o neutras. El grupo FM mostró tiempos de respuesta significativamente mayores a las palabras de todas las categorías, lo que se interpretó como indicativo de hipervigilancia generalizada (González et al., 2010). En otro de los estudios, Duschek et al. (2014) emplearon un paradigma Stroop modificado, donde los pacientes tenían que responder al color de palabras positivas, negativas y neutras. En este estudio se encontró un marcado sesgo atencional en los pacientes con FM en comparación con el grupo control, manifestado como un mayor retraso en la respuesta a las palabras negativas. Entre los factores moderadores, encontraron que la variable que más se asoció a la presencia de este sesgo atencional fue la intensidad del dolor (Duschek, Werner, Limbert, Winkelmann, & Montoya, 2014). Por último, Mercado et al. (2013), no encontraron diferencias conductuales entre el grupo FM y el grupo control, pero sí en los potenciales evocados, con una amplitud mayor del componente N450 ante palabras relacionadas con la sintomatología de la FM solo para los pacientes.

En cuanto a los componentes de los PEs más analizados en las tareas de Stroop emocional destacan P1, N1, P2, la negatividad posterior temprana (*Early Posterior*

Negativity o EPN), P3, N450 y el complejo positivo tardío (*Late Positive Complex* o LPC) (van Hooff, Dietz, Sharma, & Bowman, 2008; Citron, 2012). Cada uno de ellos se correlaciona con un aspecto específico del procesamiento de la tarea o el control de la interferencia necesarios durante la realización de la misma. Los componentes P1, N1 y P2 habitualmente se relacionan con el procesamiento de las palabras, mientras que P3, N450 y LPC reflejan tanto el procesamiento de las palabras como el control de la interferencia necesario para la respuesta (van Hooff et al., 2008).

De los componentes más tempranos, aunque algunos autores han indicado que N1 y P2 parecen ser sensibles al significado emocional de las palabras, el patrón de resultados para estos componentes es inconsistente (Pérez-Edgar & Fox, 2003; Imbir, Spustek, Duda, Bernatowicz, & Żygierewicz, 2017). El primer componente asociado específicamente con la EST parece ser P3 (Metzger, Orr, Lasko, McNally, & Pitman, 1997), componente con una localización centro-posterior y una latencia de aproximadamente 340-600 ms. Se ha indicado que la amplitud de P3 es mayor para palabras amenazadoras que para palabras neutras (Thomas, Johnstone, & Gonsalvez, 2007). El componente LPC, que pertenece a la familia de P300 y ha sido asociado con la orientación de la atención y la evaluación del estímulo para responder de acuerdo a los requerimientos de la tarea (Citron, 2012), también se ha visto modulado por el tipo de tarea y por la relevancia emocional de su contenido (Fischler & Bradley, 2006).

Teniendo en cuenta que la modulación emocional de estos componentes parece sensible a la atención que se presta a los estímulos, algunos estudios han comparado tareas EST con tareas de Categorización emocional (ECT), donde el contenido emocional de las palabras es relevante para la tarea. En estas tareas, a nivel conductual se observa una facilitación en la clasificación de las palabras emocionales (menores TRs) y en los PEs se han observado amplitudes mayores en P2, P3 y LPC (González-Villar, Triñanes, Zurrón, & Carrillo-de-la-Peña, 2014; Frühholz, Jellinghaus, & Herrmann, 2011; Thomas et al., 2007).

Sin embargo, existen pocos estudios que hayan comparado los paradigmas EST y ECT, y no hay ningún estudio previo con pacientes con FM. Por lo tanto, el presente estudio se ha diseñado para comparar los resultados conductuales y los PEs en ambas tareas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS

El objetivo específico de este estudio fue analizar si en pacientes con FM existe un sesgo atencional hacia palabras emocionales negativas, relacionadas con el dolor y síntomas de la enfermedad, o si por el contrario las pacientes con FM presentan un procesamiento atenuado de palabras con contenido emocional. Para ello se empleó una tarea Stroop Emocional (*Emotional Stroop Task*, EST), donde las participantes tenían que responder al color y no al contenido emocional de las palabras, y una tarea de Categorización emocional (*Emotional Categorization Task*, ECT), donde las participantes tenían que clasificar las palabras como positivas, negativas y neutras. Se analizaron variables conductuales (tiempos de reacción), valoración subjetiva de la activación y valencia emocional de la lista de palabras empleadas, y variables electrofisiológicas (índices de potenciales evocados).

Las hipótesis concretas de este estudio son:

Hipótesis 1: En la tarea EST, las personas con FM, en relación al grupo control, presentarán ante palabras negativas y relacionadas con su enfermedad: 1) una mayor interferencia conductual (mayores tiempos de reacción); 2) mayores amplitudes de los potenciales evocados (PEs), especialmente en componentes tardíos.

Hipótesis 2: En la tarea ECT, las personas con FM, en relación al grupo control, presentarán ante palabras negativas y relacionadas con su enfermedad: 1) una mayor facilitación emocional (menores tiempos de reacción); 2) un aumento de las amplitudes de los potenciales evocados más evidente en componentes tardíos.

5.3 METODOLOGÍA

Participantes

En este estudio participaron 51 mujeres con un diagnóstico de FM con una edad media de 45.88 años (rango 22-63; DT=9.06), con una media de años desde el diagnóstico de 6.43 (DT= 5.41). El grupo control estuvo formado por 55 mujeres sanas de mediana edad (edad media de 45.05 años; rango: 25-65; DT= 9.38).

Todas las participantes tenían una visión normal o corregida y 93% de ellas eran diestras, según el cuestionario de lateralidad (Oldfield, 1971).

Las participantes fueron las mismas que en los estudios P50 y aumento/reducción (Estudio 1).

Aspectos éticos

El estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de la USC y cumplió con el código ético de la declaración de Helsinki.

Estímulos y tareas

Siguiendo el modelo circumplejo de las emociones (Russell, 1980), se seleccionaron 60 palabras y se clasificaron en tres grupos de 20 palabras cada uno según sus características de valencia y activación, de la siguiente manera:

- Palabras negativas: calificaciones entre 1-3.5 en valencia y 6.5-9 en activación.
- Palabras neutras: clasificaciones entre 4.5-5.5 en valencia y 4.5-5.5 en activación.
- Palabras positivas: valoraciones entre 6.5-9 en valencia y 6.5-9 en activación.

El procedimiento empleado para la selección de las palabras utilizadas en el estudio se describe en los Anexos 8 y 9.

Las palabras se presentaron en mayúsculas (fuente: "Chicago", tamaño: 100) centradas en un fondo negro en una pantalla de 17 pulgadas situada a 60 cm del participante.

La duración del estímulo fue de 500 ms y el intervalo inter-estímulos (ISI) fue de 1500 ms. A continuación, se describe el procedimiento para la tarea Stroop Emocional (EST) y Categorización Emocional (ECT).

Estudio 1: Tarea EST

Las participantes debían presionar uno de los tres botones de color (rojo, azul y verde) de acuerdo con el color de las palabras, sin que se les diera ninguna indicación en relación al contenido.

Cada palabra se presentó tres veces, cada vez en un color diferente, haciendo un total de 180 ensayos, en bloques de palabras de la misma valencia. El orden de los bloques

(Negativas-Neutras-Positivas vs Positivas-Neutras-Negativas) se contrabalanceó entre las participantes, mientras que el color de la palabra se distribuyó aleatoriamente. Este diseño en bloques de la misma valencia se utilizó porque se ha informado de que la interferencia de la emoción es mayor que en los diseños donde la valencia se aleatoriza (Waters, Sayette, Franken, & Schwartz, 2005).

Estudio 2: Tarea ECT

En este caso las 60 palabras, cada una en 3 colores diferentes, se presentaron al azar, con el mismo orden para todas las participantes. Se les pidió que presionaran un botón (con los símbolos "+", "0", "—") para evaluar la valencia emocional de las palabras (contenido positivo, neutro y negativo) mientras ignoraban su color.

Para asegurarse de que entendían las tareas, las participantes completaron 10 ensayos de entrenamiento antes de cada una de ellas, con palabras diferentes a las utilizadas en el experimento.

Al final de la sesión, las participantes completaron un maniquí de autoevaluación (MAE) (Bradley & Lang, 1994), calificando cada palabra de 1 a 9 en valencia (siendo 1 completamente triste y 9 completamente feliz) y activación (siendo 1 completamente calmado y 9 completamente excitado).

Potenciales evocados

El procedimiento para el registro del EEG fue el mismo que en los estudios anteriores (ver descripción completa en estudio P50).

Los datos EEG se analizaron con el *software Brain Vision Analyzer 1.05*. Los canales defectuosos se reemplazaron por interpolación lineal. Posteriormente los datos EEG se filtraron con un filtro digital de paso de banda de 0.1-30 Hz.

Sólo para los ensayos correctamente respondidos, se extrajeron segmentos de 1500 ms, de 200 ms antes del estímulo a 1300 ms después del estímulo. Se aplicó corrección de línea base y las épocas que mostraban movimientos oculares destacados u otros artefactos se excluyeron manualmente de los datos. Para corregir los artefactos oculares verticales y horizontales menores, se aplicó un procedimiento de corrección de artefactos a los segmentos de EEG (Gratton et al., 1983).

El número de segmentos promedio para la obtención de los PEs se muestra en la Tabla 9. Se requirió un mínimo de 20 épocas para obtener el promedio de cada categoría emocional en cada participante.

Tabla 9: Segmentos promedio para la obtención de los PEs.

	Grupo FM			Grupo control		
	Negativas	Neutras	Positivas	Negativas	Neutras	Positivas
Tarea EST (DT)	46.84 (9.95)	48.98 (11.37)	48.04 (10.69)	45.1 (11.17)	48.5 (11.7)	46.6 (11.9)
Tarea ECT (DT)	43.32 (9.23)	41.74 (9.62)	38.11 (10.40)	44.4 (9.2)	41.8 (10)	43.8 (10.7)

Se evaluaron los siguientes componentes de los PEs, medidos en los electrodos descritos en la literatura previa donde mostraron mayores amplitudes. Para los componentes más tempranos (N1, P2 y N2) se analizó la latencia y amplitud del pico, y para los componentes P3 y LPC la amplitud media de la ventana. En concreto, los electrodos y ventanas utilizadas para cada uno de los componentes fueron los siguientes:

- N1 (ventana 100-190 ms): pico en O1-O2.
- P2 (ventana 220-270 ms): pico en Pz.
- N2 (ventana 280-450 ms): pico en FCz.
- P3 (ventana 400-600 ms): amplitud media en Pz.
- LPC (ventana 600-800 ms): amplitud media en Pz solo en la tarea ECT, ya que en la tarea EST no se identificó este componente.

Análisis estadísticos

Para analizar las diferencias entre los grupos FM y GC, se calcularon ANOVAs de modelo mixto con Valencia (Negativa, Neutra, Positiva) como factor intra-sujeto, y Grupo (FM vs GC) como factor entre sujetos para tiempos de reacción (TR) y para las latencias y amplitudes de los PEs.

Para analizar las respuestas del MAE se realizó una prueba t para muestras independientes.

Con el objetivo de ajustar los grados de libertad de las relaciones F para las violaciones de la suposición de esfericidad, se aplicó la corrección de Greenhouse-

Geisser. Los grados de libertad no corregidos se presentan junto con los valores p y ϵ corregidos cuando se violó la asunción de la esfericidad. Se utilizó un nivel alfa de .05. La corrección de Bonferroni se aplicó a todos los contrastes en las comparaciones post-hoc.

Los análisis se realizaron con el software IBM SPSS Statistics 20.

5.4 RESULTADOS

5.4.1 Datos conductuales y autoevaluación de las palabras

Los datos conductuales obtenidos en cada tarea para los 3 tipos de palabras, junto con la evaluación subjetiva de valencia y activación en el MAE se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Tiempos de reacción (TR) para las tareas Stroop emocional (EST) y Categorización emocional (ECT), y puntuaciones medias en el maniquí de autoevaluación (MAE) en valencia y activación para cada categoría emocional, para el grupo de pacientes con fibromialgia (FM) y el grupo control.

	Grupo FM			Grupo control		
	Negativas	Neutras	Positivas	Negativas	Neutras	Positivas
EST TR ms (DT)	676 (127)	645 (118)	658 (119)	685 (118)	654 (113)	680 (112)
ECT TR ms (DT)	901.32 (152.98)	930.46 (159.39)	885.68 (157.61)	913.11 (164.81)	938.11 (177.67)	868.473 (162.33)
MAE valencia (DT)	1.68 (.73)	4.97 (.82)	7.52 (.99)	2.26 (.74)	4.78 (.61)	7.73 (.84)
MAE activación (DT)	6.33 (2.44)	4.54 (1.05)	4.84 (2.22)	5.80 (2.37)	4.37 (1.32)	5.54 (2.26)

En la tarea EST se encontró un efecto significativo de Valencia para los TRs ($F(2,214)= 14.67$, $p<.001$), con tiempos de reacción más largos ante palabras negativas (680.66 ms; DT= 117.66) que positivas (669.39 ms; DT= 111.09) y neutras (649.97 ms; DT=111.15). Las comparaciones post-hoc revelaron que sólo las diferencias entre neutras y negativas ($p<.001$) y neutras y positivas ($p<.001$) fueron significativas. No se encontraron efectos significativos de Grupo ni de Valencia x Grupo para los TRs.

En la tarea ECT también se encontró un efecto significativo de Valencia para los TRs ($F(2,210)= 14.48$; $p=.000$), con tiempos de reacción más largos a palabras neutras (934.29 ms; DT= 163.76) que negativas (907.22 ms; DT=154.16) y positivas (877.08

ms; DT=154.94). Las comparaciones post-hoc revelaron diferencias significativas entre palabras negativas y positivas ($p=.003$) y entre neutras y positivas ($p=.000$). No se encontraron efectos significativos de Grupo ni de Valencia x Grupo para los TRs.

Con respecto a las evaluaciones subjetivas de las palabras (MAE), se encontró una diferencia significativa entre los grupos FM y GC en valencia emocional. Las pacientes calificaron los estímulos negativos como más negativos que el grupo control (MAE 1.68 vs 2.26; $p<.000$).

5.4.2 Datos electrofisiológicos.

Tarea EST

Los resultados se muestran en la Tabla 11. De todos los índices de PEs, solo se encontró un efecto significativo de la interacción Valencia x Grupo ($F(2,88)= 3.80$; $p= .024$) para la latencia de N1. Aunque las pacientes mostraron mayores latencias de este componente, las comparaciones post-hoc sólo revelaron una diferencia significativa entre los grupos para las palabras positivas, con mayores latencias en el grupo FM.

En la Figura 13 se muestra la gran media de los potenciales evocados en la tarea EST en los electrodos Fz, FCz, Cz y Pz.

Tarea ECT

Los resultados se muestran en la Tabla 12. Se encontraron diferencias de Grupo para la latencia de N1 (mayor en FM) ($F(1,79)=4.31$; $p= .041$), para la amplitud del pico P2 (mayor en GC) ($F(1,79)=4.29$; $p=.043$) y para la amplitud media en la ventana de P3 ($F(1,79)=4.39$; $p= .039$) (mayor en GC).

El efecto de Valencia fue significativo para la latencia de P2 ($F(2,79)= 3.42$; $p= .035$) (aunque los análisis post-hoc no fueron significativos, se observaron mayores latencias para palabras neutras), para la amplitud del pico N2 ($F(2,79)= 4.45$; $p= .013$; neutras > negativas; $p= .021$) y para la amplitud media de P3 ($F(2,79)= 10.74$; $p= .000$; neutras < negativas, $p= .005$; y neutras < positivas $p= .000$).

En la Figura 14 se muestra la gran media de los potenciales evocados en la tarea ECT en los electrodos Fz, FCz, Cz y Pz.

Tabla 11: Resultados electrofisiológicas para la Tarea EST

Componente	Grupo FM (n=42)			Grupo Control (n=39)			Resultados Anova			
	Negativas	Neutras	Positivas	Negativas	Neutras	Positivas	Efectos	F	p	Eta ²
N1										
Amplitud pico	-12.46 (7,38)	-12.31 (7.44)	-12.56 (7.55)	-11.85 (7.79)	-11.74 (8.04)	-12.07 (8.27)	Valencia	.51	.603	.006
							Grupo x Valencia	.02	.977	.000
							Grupo	.12	.728	.001
Latencia	137.76 (15.82)	142.04 (15.62)	142.04 (15.06)	138.92 (16.94)	136.46 (16.13)	135.28 (13.79)	Valencia	.18	.838	.002
							Grupo x Valencia	3.80	.024	.041
							Grupo	1.78	.185	.020
P2										
Amplitud pico	2.14 (5.02)	2.03 (4.39)	1.28 (3.49)	2.55 (3.82)	1.74 (3.61)	1.88 (3.49)	Valencia	2.39	.094	.026
							Grupo x Valencia	.88	.417	.010
							Grupo	.09	.754	.001
Latencia	250.94 (24.27)	250.63 (25.06)	244.16 (24.06)	245.79 (22.31)	246.20 (21.15)	248.82 (23.97)	Valencia	.41	.662	.005
							Grupo x Valencia	2.56	.080	.028
							Grupo	.15	.697	.002
N2										
Amplitud pico	-3.47 (3.43)	-3.42 (3.24)	-3.85 (3.29)	-3.15 (3.51)	-3.36 (3.16)	-3.50 (2.93)	Valencia	.96	.384	.011
							Grupo x Valencia	.17	.845	.002
							Grupo	.15	.696	.002
Latencia	232.39 (48.93)	222.78 (49.75)	234.78 (53.78)	233.18 (56.12)	233.64 (53.62)	240.31 (54.99)	Valencia	1.58	.209	.018
							Grupo x Valencia	.46	.632	.005
							Grupo	.37	.545	.004
P3										
Amplitud media	4.62 (5.84)	4.86 (5.15)	3.92 (5.51)	4.14 (4.73)	3.82 (4.39)	3.68 (4.36)	Valencia	2.05	.132	.023
							Grupo x Valencia	.84	.435	.009
							Grupo	.33	.566	.004

Tabla 12: Resultados electrofisiológicos para la Tarea ECT

Componente	Grupo FM			Grupo Control			Resultados Anova			
	Negativas	Neutras	Positivas	Negativas	Neutras	Positivas	Efectos	F	p	Eta ²
N1										
Amplitud pico	-12.56	-11.70	-11.65	-11.43	-11.42	-11.47	Valencia	1.24	.291	.016
	(7.82)	(7.14)	(6.88)	(7.74)	(6.49)	(7.32)	Grupo x Valencia	1.33	.267	.017
							Grupo	.11	.738	.001
Latencia	140.49	144.66	141.57	137.02	136.20	135.59	Valencia	1.25	.288	.016
	(13.93)	(18.93)	(16.07)	(13.55)	(11.77)	(11.17)	Grupo x Valencia	1.89	.155	.023
							Grupo	4.31	.041	.052
P2										
Amplitud pico	1.43	1.59	2.16	3.83	3.70	3.67	Valencia	.43	.653	.05
	(4.29)	(4.58)	(4.38)	(4.49)	(5.19)	(5.33)	Grupo x Valencia	.86	.425	.011
							Grupo	4.25	.043	.051
Latencia	238.14	245.33	242.47	240.5641	246.00	237.95	Valencia	3.42	.035	.042
	(22.99)	(22.38)	(22.00)	(16.99)	(19.09)	(16.95)	Grupo x Valencia	.95	.388	.012
							Grupo	.020	.887	.000
N2										
Amplitud pico	-3.92	-4.84	-4.16	-3.61	-4.14	-3.48	Valencia	4.45	.013	.053
	(4.39)	(4.79)	(4.56)	(3.93)	(4.33)	(4.11)	Grupo x Valencia	.31	.722	.004
							Grupo	.371	.544	.005
Latencia	318.00	316.33	316.09	293.69	305.89	318.46	Valencia	1.36	.261	.017
	(75.47)	(62.65)	(64.90)	(63.52)	(82.18)	(67.19)	Grupo x Valencia	1.84	.162	.023
							Grupo	.66	.417	.008
P3										
Amplitud media	-1.27	-1.93	-.54	1.86	.078	2.02	Valencia	10.74	.000	.120
	(5.45)	(5.25)	(5.59)	(6.72)	(6.29)	(5.71)	Grupo x Valencia	1.14	.322	.014
							Grupo	4.39	.039	.053
LPC										
Amplitud media	.08	.03	.45	1.73	1.66	1.89	Valencia	.29	.749	.004
	(6.26)	(5.53)	(6.35)	(5.37)	(5.66)	(4.96)	Grupo x Valencia	.030	.970	.000
							Grupo	1.85	.178	.023

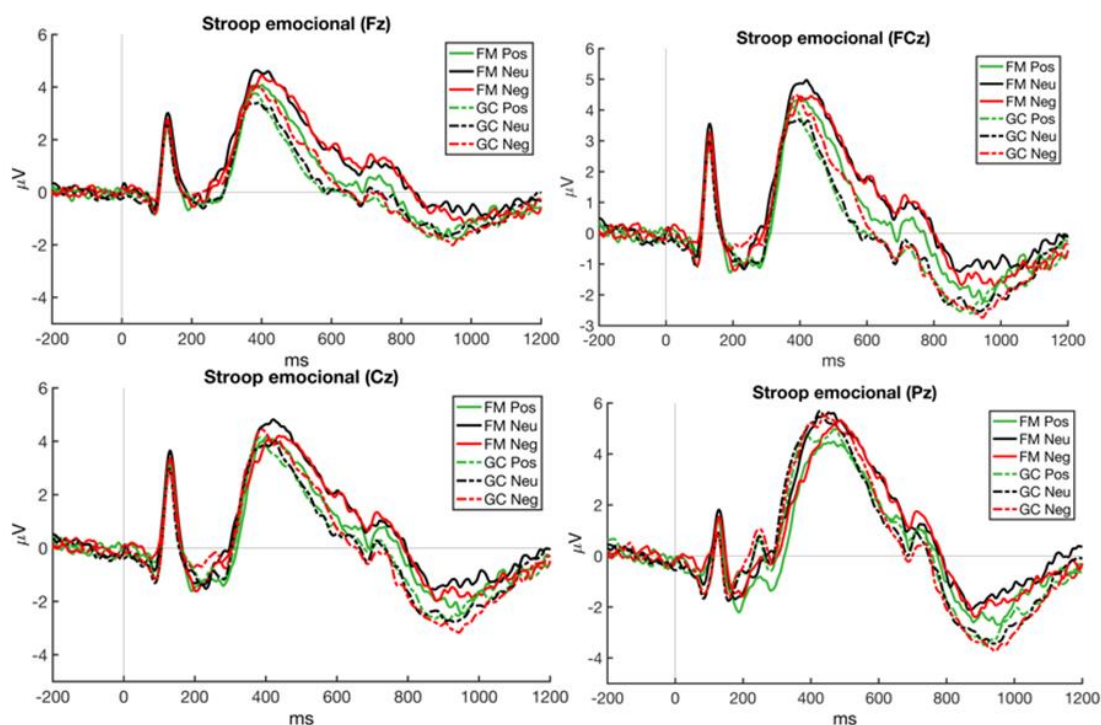


Figura 13. Gran media de los PEs obtenidos en la tarea Stroop emocional (EST) en los electrodos Fz, FCz, Cz y Pz para los grupos FM (línea continua) y GC (línea discontinua), para palabras positivas (verde), negativas (rojo) y neutras (negro).

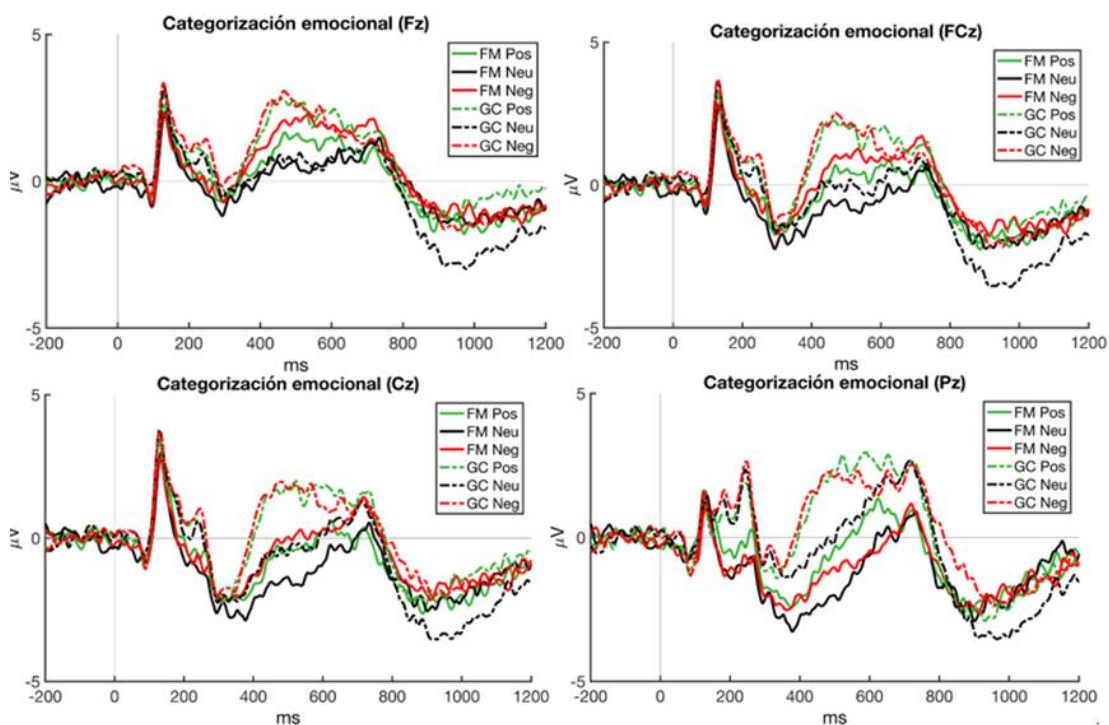


Figura 14: Gran media de los PEs obtenidos en la tarea de categorización emocional (ECT) en los electrodos Fz, FCz, Cz y Pz para los grupos FM (línea continua) y GC (línea discontinua), para palabras positivas (verde), negativas (rojo) y neutras (negro).

5.5 DISCUSIÓN

En la actualidad, diferentes modelos teóricos proponen que los sesgos atencionales contribuyen al inicio y mantenimiento del dolor crónico (Broadbent et al., 2020; Crombez et al., 2013). Sin embargo, varias revisiones y metanálisis apuntan a que los tamaños de efecto son generalmente pequeños y los resultados de los estudios individuales son inconsistentes (Crombez et al., 2013; Dear, Sharpe, Nicholas, & Refshauge, 2011; Haggman, Sharpe, Nicholas, & Refshauge, 2010). Concretamente, en FM apenas hay estudios que analicen la existencia de estos sesgos atencionales, y sus implicaciones clínicas.

Por ello, el presente estudio ha sido diseñado para evaluar si las pacientes con FM, en comparación con un grupo control de personas sanas, muestran sesgos atencionales hacia palabras negativas y relacionadas con la enfermedad y analizar cómo el contenido emocional modula el procesamiento cuando es irrelevante para la tarea (tarea Stroop emocional o EST) y cuando es relevante (tarea de Categorización emocional o ECT). Para ello, además de los datos conductuales, registramos la actividad cerebral durante la realización de las tareas y consideramos distintos componentes de los PEs. Los potenciales evocados proporcionan medidas directas de los procesos cerebrales relacionados con la atención (Mangun & Hillyard, 1995; Thomas et al., 2007), y por lo tanto son un método idóneo para examinar el procesamiento de los estímulos durante las tareas Stroop. Además, la distinción entre las tareas donde el contenido es relevante vs. irrelevante es un factor experimental interesante, dado que se ha sugerido que es necesario cierto grado de procesamiento lingüístico para dirigir la atención hacia el contenido afectivo durante el procesamiento de las palabras (Hinojosa, Méndez-Bértolo, & Pozo, 2010; González-Villar et al., 2014).

En cuanto a los datos conductuales, en la tarea EST los resultados obtenidos sugieren la existencia de un marcado sesgo atencional hacia las palabras negativas, con tiempos de reacción más largos para este tipo de palabras, tanto en FM como en controles. También se encontró interferencia hacia las palabras positivas, con mayores tiempos de reacción en ambos grupos que hacia las palabras neutras. Los mayores TRs ante palabras emocionales son interpretados como un mayor enganche atencional al contenido emocional, aunque éste sea irrelevante para la tarea. Pero nuestros datos no nos permiten confirmar la hipótesis del sesgo atencional hacia

emociones negativas específicamente en los pacientes. Estos resultados son congruentes con las conclusiones del metanálisis de Crombez et al. (Crombez et al., 2013) que encontró que los pacientes con dolor crónico presentan sesgos atencionales, pero con un tamaño del efecto pequeño y no diferente de los controles.

Estudios previos que analizan sesgos atencionales en la tarea Stroop emocional en FM, también han arrojado resultados contradictorios. El primero de ellos, encontró que los TRs en el grupo FM fueron significativamente mayores a las palabras de todas las categorías, lo que se interpretó como indicativo de hipervigilancia generalizada en FM, entendida como una tendencia a atender a estímulos irrelevantes para la tarea (González et al., 2010). Mercado et al., no encontraron diferencias en los datos conductuales en el grupo FM, en comparación con los controles (Mercado et al., 2013). Por el contrario, Duschek et al. (2014) encontraron la presencia de sesgo atencional en el grupo FM, con mayores TR ante las palabras negativas y una relación significativa entre esta interferencia y la intensidad del dolor (Duschek et al., 2014).

Aunque los sesgos atencionales han sido replicados consistentemente en los trastornos afectivos, en otras muestras clínicas y controles sanos parece ser un fenómeno difícil de identificar, generar y replicar (Crombez et al., 2013). Sin embargo, en nuestro estudio el grupo control también mostró un sesgo atencional ante las palabras negativas, resultado difícil de encontrar en muestras no clínicas. Esto podría ser explicado por varios factores. En primer lugar, empleamos una presentación en bloques donde la valencia de una palabra puede ralentizar los tiempos de reacción de las palabras siguientes (Waters et al., 2005). En segundo lugar, es posible que las palabras negativas seleccionadas (relacionadas con la FM y sus síntomas), también sean percibidas como amenazantes por personas sin esta enfermedad (por ejemplo, dolor, insomnio, molestia, crisis), ya que describen situaciones/problemas comunes que pueden ser emocionalmente relevantes. Estudios previos han señalado que las palabras más específicamente relacionadas con sesgos atencionales en pacientes con dolor crónico son aquellas que hacen referencia a aspectos sensoriales del dolor (Crombez et al., 2013; Pincus, Fraser, & Pearce, 1998). Por lo tanto, es posible que nuestros hallazgos estén mediados, al menos parcialmente, por el tipo de estímulos empleados. Otro resultado interesante del presente estudio es que también se observaron mayores tiempos de reacción para las

palabras positivas en ambos grupos, tanto en FM como en controles. Por lo tanto, la interferencia del contenido emocional se extiende a las palabras positivas.

En la tarea ECT, no observamos este patrón de resultados, encontrando mayores TRs ante las palabras neutras que ante las emocionales. Estos hallazgos sugieren que la carga emocional facilita su procesamiento consciente, agilizando la categorización en ambos grupos.

Comparando el desempeño conductual entre las tareas EST y ECT, los TRs para la tarea de categorización del color fueron más rápidos que para la de categorización emocional, reforzando la idea de que las características perceptivas son más fáciles de categorizar que las semánticas (Frühholz et al., 2011; Thomas et al., 2007). Estos resultados, también ponen de manifiesto que el contenido emocional escrito tiene una ruta de procesamiento preferencial, tanto cuando es irrelevante para la tarea- produciendo interferencia conductual-, como cuando el contenido emocional es relevante- facilitando la categorización (González-Villar et al., 2014).

En cuanto a la valoración de las palabras utilizando el Maniquí de Auto-evaluación (MAE), las pacientes con FM valoraron las palabras negativas como más negativas que el grupo control. Este resultado contrasta con el obtenido por Duschek et al (Duschek et al., 2014), que no encontraron diferencias en la valoración subjetiva de las pacientes en el MAE. Aunque se ha sugerido que la valencia y el arousal subjetivos se asocian a medidas fisiológicas relacionadas con el procesamiento emocional (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998; Mangun & Hillyard, 1995), en este estudio, a pesar de que las pacientes realizaron una evaluación más negativa de las palabras, esto no se ha traducido en diferencias en los TRs ni en los índices de los potenciales evocados evaluados.

En relación con los potenciales evocados obtenidos en la tarea EST, en contra de nuestra hipótesis, no encontramos mayores amplitudes en los índices evaluados en el grupo FM, ni en componentes relacionados con el procesamiento temprano, ni en componentes más tardíos. En esta tarea solo se encontraron diferencias entre grupos en la latencia de N1, con mayores latencias para las palabras positivas en el grupo FM. N1 es un componente sensorial que indica actividad más automática y exógena (Nätäänen et al., 1982). El hallazgo más consistente en la literatura previa con respecto a este componente y otros componentes tempranos como P2, es que mayores amplitudes hacia palabras amenazantes estarían relacionadas con una atención

aumentada en etapas perceptuales del procesamiento de la información (Bernat, Bunce, & Shevrin, 2001; Hillyard, Teder-Sälejärvi, & Münte, 1998). Sin embargo, las diferencias en las latencias son más difíciles de encontrar (Thomas et al., 2007). El hecho de que las pacientes con FM presenten latencias mayores, especialmente hacia las palabras positivas, podría estar relacionado con un sesgo atencional hacia este tipo de palabras, aunque ni los datos de la amplitud de N1 ni los de los TRs siguen este patrón de resultados, y por tanto no refuerzan esta idea.

En el único estudio previo que empleó una tarea EST en FM, se encontraron mayores amplitudes de N450 en pacientes con FM ante palabras relacionadas con la sintomatología de esta enfermedad (Mercado et al., 2013). En nuestro estudio, no identificamos N450 en el análisis y aunque se midió el complejo positivo tardío (LPC), las amplitudes de pacientes FM y controles fueron similares.

En la tarea ECT encontramos que las amplitudes de P3 fueron mayores para las palabras emocionales que para las neutras en ambos grupos. Estudios previos han demostrado que los PEs son sensibles a los aspectos emocionales de los estímulos, con amplitudes mayores a los negativos y positivos, sugiriendo una mayor atención hacia los estímulos más salientes (Bernat et al., 2001; Carretié, Martín-Loeches, Hinojosa, & Mercado, 2001; Ito, Larsen, Smith, & Cacioppo, 1998; Johnston, Miller, & Burleson, 1986; Lang, Nelson, & Collins, 1990). No obstante, tal y como hemos encontrado en este estudio, esta mayor atención a los estímulos salientes no siempre se acompaña de un efecto en las medidas conductuales (e.g. Pérez-Edgar & Fox, 2003; Weinstein, 1995).

Además, en la tarea ECT fue donde se identificaron las diferencias de grupo más relevantes, dado que el grupo control presentó mayores amplitudes medias, tanto para la ventana de P2 como de P3. Tal y como han sugerido estudios previos, las palabras emocionales incrementan la asignación de recursos atencionales en las tareas de categorización, lo que se traduce en mayores amplitudes de P3 y otros componentes como EPN. Este incremento en la asignación de recursos no es patente en el caso de las pacientes, lo que podría interpretarse como una expresión del déficit cognitivo presente en la FM (Bell et al., 2018; Glass, 2009), o como un déficit específico en el procesamiento de contenido emocional. En las últimas décadas se ha ido acumulando evidencia del papel de la alexitimia en la FM, un constructo psicológico multidimensional complejo que describe tanto la dificultad en el procesamiento

cognitivo emocional como un déficit en la regulación emocional (Marchi et al., 2019). La presencia de altos niveles de alexitimia se ha relacionado con una hiperactivación fisiológica y amplificación somática (Lumley, Stettner, & Wehmer, 1996), lo que podría estar relacionado con la hipótesis de la hipervilancia generalizada en FM. Además, se ha sugerido que las personas con altos niveles de alexitimia podrían tener no solo una afectación de la regulación de las emociones sino también dificultades para su interpretación (Taylor, Bagby, & Parker, 1997; Torrado, Eusebio, & Ouakinin, 2018). Otra explicación alternativa podría ser que las pacientes con FM dediquen menos recursos atencionales a las palabras emocionales como parte de una estrategia de auto-protección ante estímulos emocionales. Esta explicación podría ser plausible con un mecanismo adaptativo producido por la experiencia persistente de dolor crónico (Gracely et al., 2002; Montoya et al., 2005).

Alguna evidencia previa ha señalado alteraciones en el procesamiento emocional relacionado con las emociones en FM, aunque la dirección de las alteraciones no siempre es coincidente. Un estudio previo también encontró mayores amplitudes en componentes tardíos (P300 y N400) ante palabras emocionales en pacientes (Montoya et al., 2005). En otro estudio que empleaba una tarea de decisión léxica no se encontraron diferencias en los PEs en pacientes con FM, mientras que los pacientes con dolor musculoesquelético debido a una causa conocida presentaron mayores amplitudes en el procesamiento de palabras afectivas (Sitges et al., 2007).

Entre las limitaciones principales de este estudio, al igual que en los estudios de P50 y Aumento/reducción, destaca que las pacientes con FM estaban tomando su tratamiento habitual en el momento del estudio. La forma en la que esto ha podido afectar a los resultados es difícil de establecer. Otra limitación del presente estudio, es que el EEG, sobre todo en la tarea ECT, fue bastante ruidoso debido a que la mayor complejidad de la tarea se asoció a mayores movimientos y artefactos lo que se tradujo en una peor calidad de los datos.

La investigación sobre sesgos atencionales, puede ser de gran interés, no solo para entender cuál es su papel en el inicio y mantenimiento de la FM sino también por las implicaciones que pueden tener en el desarrollo de tratamientos psicológicos eficaces para el manejo clínico del dolor crónico.

Teniendo en cuenta la dificultad en la investigación de sesgos atencionales, sería interesante añadir en el diseño de los estudios grupos con otras enfermedades de dolor

crónico, para establecer hasta qué punto los sesgos atencionales aparecen en diferentes patologías de dolor cónico o son específicos de algunas de ellas. También, tal y como se ha sugerido recientemente (Broadbent et al., 2020), puede ser de interés investigar su presencia ante estímulos somatosensoriales, auditivos y visuales (palabras relacionadas con la FM e imágenes), para analizar si podrían depender de la modalidad. Además, abordar el estudio de los sesgos atencionales desde una perspectiva más amplia de sesgos cognitivos, podría ser clarificador, incluyendo en los paradigmas de investigación otros sesgos como los interpretativos y los de memoria. En el caso concreto de la FM, la relación entre los sesgos atencionales y la presencia de alexitimia también requiere un análisis adicional.

5.6 CONCLUSIONES

Los resultados conductuales sugieren un marcado sesgo atencional hacia las palabras negativas cuando el contenido emocional es irrelevante para la tarea, en ambos grupos, al igual que una facilitación emocional cuando el contenido emocional es relevante para la tarea, también en ambos grupos. Por lo tanto, no puede concluirse que las pacientes con FM presenten un sesgo atencional a estímulos negativos, diferente al que se encuentra en personas sanas. En los índices electrofisiológicos, las diferencias más notables entre ambos grupos se encontraron en la tarea de categorización emocional, con amplitudes mayores para la ventana media de P2 y P3 en el grupo control. El patrón de resultados sugiere que las pacientes con FM dedican menos recursos atencionales al contenido emocional cuando este contenido es relevante para la tarea. Este déficit podría deberse a una dificultad en el procesamiento cognitivo de las emociones.

6. APROXIMACIÓN A LA INVESTIGACIÓN SOBRE PERFILES⁷

6.1 INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad clínica observada en la FM, con variaciones importantes en la combinación y gravedad de los síntomas asociados al dolor crónico entre los pacientes, añade una enorme complejidad a su investigación y al desarrollo de tratamientos (Salaffi et al., 2016). Una de las aproximaciones para intentar abordar este problema es la investigación de perfiles o subgrupos de pacientes, que podrían compartir mecanismos fisiopatológicos comunes.

En las últimas décadas se han propuesto diversas estrategias para la generación de subgrupos empleando diferentes biomarcadores. Una de las propuestas más replicadas es la de de Souza et al. (de Souza, Goffaux, et al., 2009), quienes empleando el FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*) obtuvieron dos subgrupos de pacientes que se diferencian fundamentalmente en la presencia de malestar psicológico (Calandre et al., 2011; de Souza, Potvin, et al., 2009; Keller et al., 2011). Además, el grupo de mayor gravedad y presencia de malestar psicológico podría caracterizarse por la alteración de mecanismos inhibitorios de la señal nociceptiva evaluados con modulación condicionada al dolor (CPM; de Souza, Potvin, et al., 2009). Sin embargo otros estudios no han evidenciado una mayor hiperalgesia en este subgrupo de pacientes (Aparicio et al., 2011). Más recientemente, empleando la versión revisada del FIQ (FIQ-R) se ha propuesto la existencia de 4 subgrupos, con similar validez que la propuesta inicial (Pérez-Aranda et al., 2019, 2020).

Una de las ventajas de la generación de subgrupos basada en el FIQ es que es una de las herramientas más empleadas para medir el impacto de la FM y de fácil aplicación en la práctica clínica, frente a otros métodos que podrían requerir la recogida de un

⁷ Los principales resultados de este estudio han sido publicados en Triñanes et al. (2014), ver referencia completa en Anexo 1.

volumen considerable de información (Pérez-Aranda et al., 2019). Sin embargo, un problema de esta clasificación es que no considera de forma central los principales síntomas de la FM, como la fatiga, el sueño no reparador o la disfunción cognitiva. En la actualidad, estos síntomas se consideran cardinales en FM, y son tenidos en cuenta tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la gravedad en los criterios diagnósticos (Wolfe et al., 2010, 2011, 2016). Por lo tanto, es de interés comparar si diferentes estrategias de clasificación pueden identificar subgrupos de pacientes que se diferencien tanto en el perfil clínico como en biomarcadores específicos.

Aunque algunos estudios previos han empleado como biomarcadores de FM parámetros bioquímicos relacionados con la actividad neuroendocrina e inflamatoria (Loevinger, Shirtcliff, Muller, Alonso, & Coe, 2012), electromiografía (Thieme, Turk, Gracely, Maixner, & Flor, 2015) o evaluación sensorial cuantitativa (de Souza, Potvin, et al., 2009), hasta donde conocemos, ninguna de las propuestas investigadas ha empleado índices derivados del EEG para la generación o validación de subgrupos. Dado que la dependencia de intensidad de los PEAs es un índice fiable de la función serotoninérgica, asociado a la hipersensibilidad (Russell & Larson, 2009) y a la regulación de la atención y la emoción (Sommer, 2004; Vanegas & Schaible, 2004), su incorporación a la investigación de perfiles podría aportar evidencia relevante.

Por otro lado, la evaluación de los umbrales del dolor medidos con algometría de presión, también ha sido propuesta como un biomarcador potencial en FM (Dadabhoy et al., 2008; Mease et al., 2009), y ha sido empleado en algún estudio previo para diferenciar subgrupos (Giesecke et al., 2003). La evaluación de la hiperalgesia con algometría podría estar sujeta a menos sesgos, tanto relacionados con el evaluador como con el paciente, y por lo tanto podría ser una medida más fiable de la intensidad de dolor que el tradicional conteo de puntos sensibles (Mease et al., 2009).

Para analizar la validez de estos biomarcadores- basados en el EEG y en medidas de dolor experimental- diseñamos el presente estudio con los objetivos que se especifican a continuación.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS E HIPÓTESIS

El objetivo principal de este trabajo fue comparar dos estrategias diferentes de clasificación de subgrupos de FM (basadas en el FIQ y en los criterios ACR 2010, respectivamente), en una serie de variables clínicas y en dos posibles biomarcadores de FM: Función amplitud/intensidad (pendiente) de los potenciales evocados auditivos (PEAs) y el umbral/tolerancia al dolor según algometría.

Las hipótesis concretas de este estudio son:

Hipótesis 1: Las estrategias de clasificación propuestas permitirán establecer subgrupos que difieran en cuanto a gravedad de síntomas evaluados con distintos instrumentos de autoinforme.

Hipótesis 2: Los subgrupos de mayor gravedad presentarán mayores respuestas ante tonos de intensidad creciente en los potenciales evocados auditivos y menores niveles de umbral/tolerancia al dolor.

6.3 METODOLOGÍA

Participantes

Participaron 63 mujeres con FM con una edad media de 46.21 años (DE = 9.47; rango de edad de 22 a 63 años). Por diferentes motivos, seis pacientes no pudieron participar en la segunda sesión de registro de potenciales evocados, por lo que la submuestra que completó la sesión de PEAs estuvo compuesta por 57 mujeres (rango medio 22-63 años; edad media 46.49 años; DT = 8.42).

Aspectos éticos

El estudio obtuvo la aprobación del comité de ética de la USC y cumplió con el código ético de la declaración de Helsinki.

Evaluación de variables clínicas

La evaluación de variables clínicas consistió en una entrevista clínica, la cumplimentación de una batería de tests y la algometría (ver descripción completa del procedimiento en estudio P50).

Registro de potenciales evocados

El procedimiento de registro fue el mismo que en el resto de estudios (ver descripción completa en estudio P50). La tarea fue la descrita en el estudio de Aumento/reducción (estudio 1).

Se utilizó una secuencia de 280 tonos binaurales de 1.000 Hz de diversas intensidades (70, 80, 90, 105 dB SP) para evaluar la dependencia de la intensidad del N1P2 auditivo. Estos tonos se presentaron en un orden pseudoaleatorio (70 tonos para cada intensidad). Para cada participante, se obtuvieron cuatro ondas (una por nivel de intensidad). Los componentes N1 y P2 se identificaron en Cz en las ventanas de latencia 80-150 y 160-250 ms, respectivamente, y se midió la amplitud pico a pico N1-P2.

Establecimiento de subgrupos

Se emplearon dos clasificaciones: 1) clasificación basada en el FIQ y 2) clasificación basada en criterios ACR 2010.

1. Clasificación basada en el FIQ:

Se empleó el FIQ para obtener dos grupos de pacientes: FM tipo I y tipo II. Siguiendo el procedimiento propuesto por de Souza et al. (de Souza, Goffaux, et al., 2009), multiplicamos los coeficientes de clasificación con las puntuaciones reales informadas por cada paciente para los ítems 5-10 del instrumento. Los productos se agregaron luego a una constante para obtener un valor final para cada uno de los grupos. El valor más alto determina el grupo al que se debe asignar el paciente: tipo I o tipo II. La ventaja de este método es que ha sido validado por estudios independientes, lo que demuestra su reproducibilidad (Calandre et al., 2011; Keller et al., 2011).

2. Clasificación basada en la gravedad según presencia de síntomas de criterios ACR 2010:

Se calculó un índice de gravedad teniendo en cuenta tres síntomas centrales en la propuesta del ACR en 2010 (Wolfe et al., 2010): sueño no reparador, fatiga y problemas cognitivos. Durante la entrevista clínica, la gravedad de estos tres síntomas se evaluó en una escala de 4 opciones. Dada la distribución de las respuestas a la

pregunta del sueño (casi todos los sujetos informaron el máximo) y teniendo en cuenta que teníamos un índice alternativo de disfunción del sueño (PSQI), utilizamos este último para calcular el índice de gravedad. Por tanto, la gravedad se calculó como la suma de los valores percentiles de la puntuación total del PSQI, la gravedad de la fatiga y los problemas cognitivos autoinformados. Para establecer los subgrupos, utilizamos un análisis de conglomerados jerárquico siguiendo el método del centroide, es decir, la pertenencia al conglomerado se determinó a través de la distancia euclidiana a los centroides.

Análisis de datos

Se realizaron análisis descriptivos para la caracterización clínica y sociodemográfica.

En relación a los PEAs, calculamos la pendiente de amplitud N1–P2 versus logaritmo de intensidad por regresión lineal para cada sujeto, como una medida de la dependencia de intensidad. Se utilizaron pendientes logarítmicas en lugar de pendientes brutas ya que sus valores estaban más cerca de la distribución normal.

Para validar los criterios de subgrupo, se calculó el área bajo la curva (curvas ROC) para las VAS, BDI, PSQI, FIQ, SF-36, la algometría y la pendiente amplitud/intensidad de los PEAs. Las curvas ROC miden la capacidad de una prueba para clasificar correctamente a aquellos con o sin una enfermedad (en este caso, aquellos en los subgrupos tipo I versus tipo II o en los subgrupos leve/moderado versus grave).

Todos los análisis se realizaron con SPSS 21.

6.4 RESULTADOS

En el subgrupo derivado del FIQ, 24 pacientes (38.1%) se clasificaron como tipo I y 39 (61.9%) como tipo II. Utilizando los criterios ACR de 2010, se incluyeron 18 pacientes (29%) en el subgrupo leve/moderado y 44 pacientes (71%) en el subgrupo grave.

Los valores para las escalas y cuestionarios autoinformados (VAS, BDI, PSQI, SF-36) y los ítems individuales del FIQ para los subgrupos tipo I versus tipo II se presentan en la Tabla 13. También se proporcionan datos sobre el grado de precisión

de cada variable para distinguir entre los conglomerados generados con esta clasificación (área bajo la curva, AUC; y nivel de significancia de las curvas ROC).

Tabla 13: Clasificación derivada de FIQ siguiendo la propuesta de de Souza et al., 2009.

VARIABLES	Tipo I (n=24)	Tipo II (n=39)	AUC (▲)	p
VAS				
Dolor	6.10 (2.08)	7.09 (2.22)	.630 [.491-.777]	n.s.
Rigidez	7.30 (3.19)	8.35 (2.40)	.592 [.442-.742]	n.s.
Fatiga	6.82 (2.24)	7.83 (2.06)	.643 [.499-.788]	n.s.
Cefalea	3.80 (2.90)	5.91 (2.98)	.702 [.571-.825]	.007
Calidad del sueño	6.65 (2.72)	8.04 (2.34)	.649 [.506-.792]	.048
Estado de salud	5.88 (2.18)	7.17 (2.48)	.672 [.535-.809]	.023
Depresión	2.92 (2.05)	5.20 (2.92)	.735 [.610-.869]	.002
Beck Depression Inventory (BDI)	13.46 (5.93)	23.05 (9.51)	.804 [.697-.911]	.000
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	11.67 (4.56)	13.68 (4.07)	.626 [.485-.767]	n.s.
Health Survey Quality of life (SF-36)	44.31 (14.74)	40.02 (12.95)	.570 [.421-.718]	n.s.
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)				
Dolor	6.07 (2.44)	7.43 (2.18)	.644 [.478-.809]	n.s.
Fatiga	7.38 (2.44)	7.98 (2.36)	.527 [.349-.706]	n.s.
Cansancio	7.57 (2.22)	8.50 (2.02)	.572 [.399-.746]	n.s.
Rigidez	6.38 (2.61)	7.55 (2.27)	.523 [.339-.706]	n.s.
Ansiedad	4.88 (2.70)	8.07 (2.14)	.791 [.656-.925]	.001
Depresión	2.18 (1.36)	7.03 (2.17)	.969 [.910-1.0]	.000
FIQ puntuación total	53.91 (13.32)	69.83 (15.08)	.781 [.668-.893]	.000
Algotetría				
Umbral	2.43 (.77)	2.41 (.88)	.557 [.406-.709]	n.s.
Tolerancia	3.24 (.95)	3.15 (1.12)	.514 [.366-.662]	n.s.
Puntos sensibles (recuento)	16.17 (2.44)	16.32 (3.26)	.571 [.422-.719]	n.s.
Pendiente amplitud/intensidad	.20 (.14)	.17 (.13)	.563 [.412-.714]	n.s.

Valores medios para FM Tipo I y Tipo II en las escalas autoinformadas, algotetría y pendientes amplitud/intensidad de los AEP (desviaciones típicas entre paréntesis). Área Bajo la Curva (*Area Under the Curve*, AUC) de las curvas ROC y valores p (indicado cuando fue significativo) *p < .05; **p < .01; ***p < .001; ▲ asunción no paramétrica de la hipótesis nula: área = .5.

Como se puede ver en la tabla, el BDI mostró el AUC máximo (0.804) con el error estándar mínimo (0.055) para los subgrupos derivados de FIQ. Su curva ROC alcanzó un índice de corte en la puntuación de 14.50, con un valor de sensibilidad de 0.82, especificidad de 0.58 y predicción global de 0.73. Otras variables relacionadas con el estado de ánimo (VAS Depresión, FIQ ansiedad) y dolor de cabeza (VAS) mostraron una discriminación razonable. Además, la VAS para la calidad del sueño y el estado

de salud tuvo valores de AUC significativos pero bajos. Aunque, en general, los pacientes tipo II informaron de un peor estado de salud, los índices de dolor clínico y experimental no permitieron la discriminación entre grupos.

Por el contrario, en la clasificación basada en criterios ACR 2010, las variables que presentaron mayor poder discriminativo fueron las relacionadas con la algometría (ver Tabla 14).

Tabla 14: Clasificación basada en los criterios ACR 2010.

Variables	FM Leve/moderada	FM Grave	AUC (▲)	p
VAS				
Dolor	5.81 (2.69)	7.05 (1.92)	.643 [.476-.810]	n.s.
Rigidez	7.89 (2.72)	7.93 (2.81)	.518 [.358-.677]	n.s.
Fatiga	7.00 (2.57)	7.68 (1.97)	.574 [.407-.742]	n.s.
Cefalea	4.26 (3.01)	5.42 (3.13)	.607 [.452-.761]	n.s.
Calidad del sueño	7.68 (2.83)	7.39 (2.47)	.544 [.379-.709]	n.s.
Estado de salud	5.74 (2.56)	7.07 (2.24)	.641 [.483-.800]	n.s.
Depresión	3.69 (2.75)	4.59 (2.90)	.615 [.460-.770]	n.s.
Beck Depression Inventory (BDI)	18.83 (10.00)	19.50 (9.49)	.523 [.362-.685]	n.s.
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	9.87 (4.50)	14.27 (3.81)	.725 [.585-.865]	.006
Health Survey Quality of life (SF-36)	44.14 (16.42)	39.69 (15.20)	.539 [.386-.691]	n.s.
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)				
Dolor	5.86 (2.36)	7.32 (2.28)	.685 [.536-.834]	.023
Fatiga	7.22 (2.83)	7.99 (2.12)	.561 [.399-.722]	n.s.
Cansancio	7.87 (2.38)	8.27 (2.06)	.548 [.390-.706]	n.s.
Rigidez	6.62 (2.29)	7.32 (2.53)	.601 [.447-.755]	n.s.
Ansiedad	6.34 (3.05)	7.07 (2.76)	.571 [.412-.729]	n.s.
Depresión	4.65 (2.84)	5.38 (3.15)	.582 [.428-.736]	n.s.
FIQ puntuación total	56.96 (16.06)	66.32 (15.90)	.664 [.513-.815]	.044
Algometría				
Umbral	2.95 (.84)	2.22 (.73)	.720 [.575-.864]	.007
Tolerancia	3.90 (.98)	2.91 (.96)	.739 [.599-.879]	.003
Puntos sensibles (recuento)	13.91 (4.22)	16.87 (1.97)	.675 [.511-.839]	.032
Pendiente amplitud/intensidad	.18 (.17)	.18 (.13)	.558 [.383-.733]	n.s.

Valores medios para los grupos leve/moderado versus grave en todas las escalas autoinformadas, algometría y pendiente amplitud/intensidad de los PEAs (desviaciones estándar entre paréntesis). Área bajo la curva (*Area under the curve*, AUC) de las curvas ROC y valores *p* (solo indicados cuando fueron estadísticamente significativos) ▲ asunción no-paramétrica hipótesis nula: área= .5.

La tolerancia al dolor mostró el valor de AUC más alto (0.739). Con una puntuación del índice de corte de 4.25, presentó una sensibilidad del 93.2%, una especificidad del 33.33% y una predicción global del 75.8%. El umbral de dolor medio y el recuento de puntos sensibles también mostraron una discriminación razonable (AUC de 0.720 y 0.675, respectivamente). El AUC obtenido para el dolor evaluado por el ítem 5 del FIQ también alcanzó el nivel de significancia.

Aunque tanto los pacientes tipo II como el subgrupo grave presentaron peor calidad de vida evaluada por el SF-36 que los subgrupos tipo I y leve/moderado, este instrumento no permitió discriminar adecuadamente ninguno de los subgrupos.

Los PEAs para cada nivel de intensidad y subgrupo se presentan en la Figura 15.

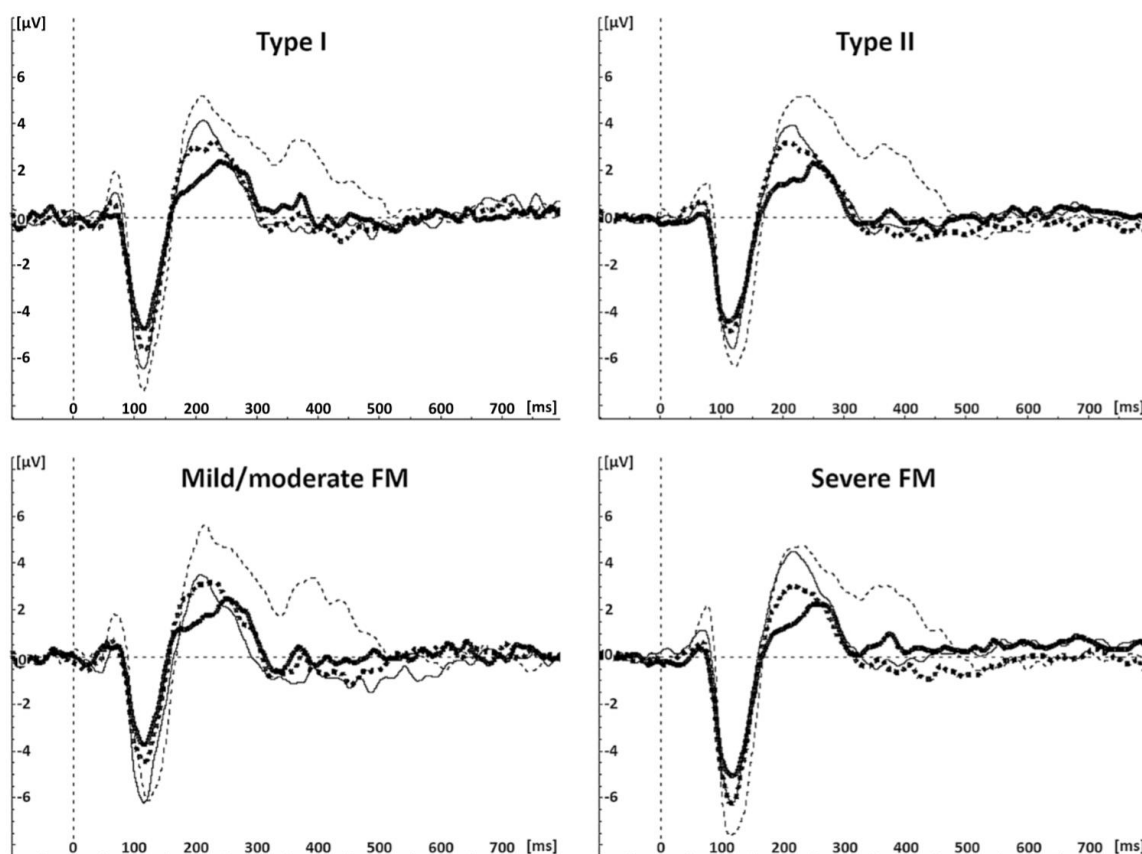


Figura 15: Grandes promedios de los potenciales evocados auditivos (PEAs) en Cz para cada nivel de intensidad y subgrupo (tipo I frente a tipo II y FM leve/moderada frente a grave).

Las pendientes de amplitud/intensidad de los PEAs no permitieron discriminar de forma significativa entre los subgrupos, con ninguno de los criterios de clasificación.

6.5 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue generar perfiles de pacientes para comprobar la existencia de diferencias en los biomarcadores propuestos, así como en las variables clínicas. Para ello se empleó una clasificación basada en el FIQ (de Souza, Goffaux, et al., 2009), y una clasificación basada los tres síntomas centrales para la evaluación de la gravedad en los criterios ACR 2010 (disfunción del sueño, problemas cognitivos y fatiga) (Wolfe et al., 2010).

Con estos criterios de clasificación, se obtuvieron subgrupos de pacientes con diferencias en las variables clínicas. No obstante, en contra de nuestras hipótesis no encontramos diferencias en los subgrupos en los PEAs, y la hiperalgesia (medida con algometría) solo fue diferente en los subgrupos generados con la clasificación basada en los criterios ACR 2010.

En cuanto a las pendientes de los PEAs, el área bajo la curva (AUC) de las curvas ROC mostró que esta variable no discrimina significativamente entre ninguno de los subconjuntos generados. Dado que la dependencia de la intensidad de los PEAs se ha propuesto como un índice de función serotoninérgica, vinculado a la regulación del estado de ánimo (Paul-Savoie et al., 2011) y la inhibición del dolor (Millan, 2002; Sommer, 2004; Vanegas & Schaible, 2004), en este estudio se esperaba encontrar diferencias en las pendientes de amplitud/intensidad en los subgrupos de FM generados con los dos métodos (FIQ y ACR 2020). Sin embargo cabe tener en cuenta que a pesar de que algunos estudios apoyan la hipótesis de una disfunción serotoninérgica en la FM (Bondy et al., 1999; Offenbaecher et al., 1999; Yunus, Dailey, Aldag, Masi, & Jobe, 1992), la evidencia al respecto no es concluyente (Gursoy, 2002; Paul-Savoie et al., 2011). Además, dado que esta disfunción podría darse solo en aquellos pacientes que presentan depresión, los antidepresivos podrían ser un importante factor de confusión.

En cuanto a la clasificación derivada del FIQ, al igual que en estudios previos, los resultados del presente trabajo mostraron que es útil para diferenciar subgrupos de pacientes que difieren principalmente en factores psicológicos, pero no en índices de dolor clínico o experimental (con la excepción de la cefalea autoinformada). Algunos estudios han obtenido resultados similares, encontrando que el malestar psicológico (depresión y ansiedad) era la variable con mayor precisión para diferenciar subgrupos

generados con esta clasificación (FM tipo I y tipo II) (Aparicio et al., 2011; Calandre et al., 2011; Salgueiro, Aira, Buesa, Bilbao, & Azkue, 2012). Este patrón de resultados podría cuestionar la utilidad de la clasificación de de Souza et al. para identificar subgrupos de pacientes con diferente nivel de gravedad de FM. Recientemente y empleando el FIQ-R (la versión revisada del FIQ) se han propuesto otras soluciones basadas en clústeres que parecen prometedoras (Pérez-Aranda et al., 2019; Salaffi et al., 2016;). En concreto en el más reciente se identificaron 4 clústeres que se diferencian en las principales variables clínicas de la FM (Pérez-Aranda et al., 2019).

Usando los criterios del ACR de 2010 para establecer subgrupos de FM leve/moderada versus grave, los análisis ROC mostraron que los índices de algometría tenían el mejor poder discriminativo, mientras que los índices psicológicos (depresión medida con el BDI y ansiedad) no permitieron la separación de subgrupos. El subgrupo grave presentó puntuaciones más altas de dolor evaluado con el FIQ y niveles más bajos de umbral de dolor y tolerancia medidos con la algometría de presión. Este es un resultado interesante porque se ha criticado que la evaluación de los puntos sensibles en la FM representa una combinación de sensibilidad al dolor y malestar psicológico más que una cuantificación de la experiencia sensorial del dolor (Harth & Nielson, 2007). Sin embargo, nuestros datos muestran diferencias en el umbral y la tolerancia entre subgrupos que no difieren en la evaluación del dominio psicológico.

En resumen, parece que la clasificación basada en los criterios ACR (2010), centrada en la disfunción del sueño, fatiga y problemas cognitivos, es útil para identificar un subgrupo con mayor gravedad de dolor. Aunque los criterios diagnósticos actuales no incluyen la evaluación de puntos sensibles, algunos autores todavía recomiendan su uso como parte del diagnóstico clínico y la investigación (Boomershine, 2012; Gómez-Perretta et al., 2016). Además, la evaluación de los umbrales del dolor medidos con algometría ha sido propuesta como un biomarcador potencial en FM (Dadabhoy et al., 2008; Mease et al., 2009). Nuestros resultados sugieren que la algometría es una técnica útil para validar diferentes perfiles de pacientes con FM, pues además permite un mayor grado de objetividad. Así algunos estudios previos que han empleado algometría, han obtenido resultados similares a los obtenidos en el presente estudio con la clasificación basada en ACR 2010, generando subgrupos de

pacientes que se diferencian en la hiperalgesia más que en las variables psicológicas (Giesecke et al., 2003).

Entre las limitaciones más relevantes de este estudio destaca el tamaño de la muestra, que es pequeño para el establecimiento de subgrupos. La investigación futura podrá beneficiarse del empleo de muestras más amplias y de diferentes componentes de los potenciales evocados en la investigación sobre perfiles. Además, cabe considerar que en la actualidad existen propuestas empleando el FIQ-R que sería interesante replicar (Pérez-Aranda et al., 2019). El empleo de posibles biomarcadores en la investigación de subgrupos parece crucial, y los potenciales evocados podrían ser una herramienta prometedora para este fin. Además, la estratificación de pacientes en base a diferentes mecanismos fisiológicos subyacentes podría favorecer estrategias de tratamiento individualizadas.

6.6 CONCLUSIONES

La clasificación basada en el FIQ permite la identificación de subgrupos que difieren principalmente en el malestar psicológico, mientras que la clasificación basada en los criterios ACR 2010 parece ser útil para caracterizar la gravedad de la FM basándose principalmente en la hiperalgesia medida con la algometría. Los PEAs no permitieron la discriminación entre los subconjuntos generados.

La incorporación de biomarcadores para generar o validar criterios de clasificación es fundamental para avanzar en el conocimiento de la FM y en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados, así como para orientar el tratamiento.



7. DISCUSIÓN GENERAL

7.1 DISCUSIÓN SOBRE EL DISEÑO Y MARCO CONCEPTUAL DEL ESTUDIO

En la actualidad se reconoce la importancia de entender y tratar las enfermedades de dolor crónico en el marco del modelo biopsicosocial (Gatchel et al., 2007; Lioffi & Howard, 2016; Malfliet et al., 2017), que enfatiza la importancia de los factores cognitivos y emocionales, junto con los biológicos, en el desarrollo y el mantenimiento del dolor. En las últimas décadas también se ha ido acumulando evidencia sobre los cambios estructurales y funcionales en el SNC asociados al dolor crónico, y de cómo estos cambios afectan tanto al procesamiento de estímulos dolorosos como no dolorosos (Apkarian et al., 2009; Apkarian et al., 2011). En este contexto se ha diseñado la presente investigación, orientada a investigar índices objetivos de la actividad cerebral relacionados con el procesamiento sensorial de estimulación no nociceptiva y con la atención en pacientes con FM, empleando los potenciales evocados (PEs) como herramienta.

Los PEs permiten examinar directamente la actividad neuronal con una excelente resolución temporal y presentan la ventaja de que son una técnica de bajo coste y fácil de implementar (Apkarian et al., 2005; González-Roldán et al., 2013; Lenoir et al., 2020; Ploner & May, 2018; Pinheiro et al., 2016). Los PEs han sido extensamente empleados en la investigación de los procesos objetivo de esta tesis. Mediante los paradigmas empleados se ha tratado de investigar diferentes etapas en el procesamiento de la información y mecanismos relacionados con procesos atencionales: modulación sensorial preatencional (*sensory gating*), procesamiento de estímulos auditivos con diferente intensidad, asignación temprana de recursos atencionales con implicación de mecanismos *bottom-up* y *top-down*, y evaluación de sesgos atencionales. En las tareas diseñadas se han empleado estímulos auditivos no dolorosos (presentados en pares de la misma intensidad en el caso de P50 y de intensidad creciente en el caso del paradigma de aumento/reducción) y palabras

relacionadas con los síntomas de la FM (en el caso de las tareas Stroop y Categorización emocional para la investigación de sesgos atencionales).

En el diseño de los estudios se han tenido en cuenta limitaciones de investigaciones previas con potenciales evocados en FM, especialmente en lo que respecta al tamaño de la muestra, y a la comparación con un grupo control estrictamente emparejado en relación a las variables sociodemográficas. Los tamaños de muestra del grupo de pacientes y del grupo control fueron grandes en comparación con estudios similares y, por lo tanto, el poder estadístico para detectar posibles déficits fue adecuado. Además, desde el punto de vista clínico, se ha hecho un esfuerzo importante en realizar una extensa entrevista clínica y emplear una batería completa de instrumentos autoinformados relacionados con la calidad de vida y los síntomas principales de la FM. Para la evaluación del umbral y tolerancia al dolor, se ha empleado un método que permite la cuantificación de estos parámetros como es la algometría de presión.

La hipótesis de la hipervigilancia generalizada (McDermid et al., 1996; Rollman, 2009) y, estrechamente relacionada con ésta, la hipótesis de la presencia de sesgos atencionales (Pincus et al., 1998) definen el marco conceptual de la presente tesis. Estas hipótesis parten de modelos teóricos que podrían explicar el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico, y han generado un cuerpo de investigación considerable en las últimas décadas. La hipótesis de la hipervigilancia generalizada plantea que la FM se caracterizaría por un estilo perceptual de amplificación hacia la estimulación interna y externa, lo que podría ser un factor crítico en la etiología y fisiopatología de la enfermedad (McDermid et al., 1996; Rollman, 2009). La hipótesis de los sesgos atencionales parte de modelos cognitivo-afectivos (Crombez et al., 2013; Pincus & Morley, 2001; Todd et al., 2018), que plantean que los pacientes con dolor crónico podrían atender selectivamente al dolor, es decir, podrían presentar un sesgo atencional hacia estímulos dolorosos o relacionados con el dolor.

Sin embargo, existen pocos estudios que hayan puesto a prueba estas hipótesis específicamente en pacientes con FM, y los resultados existentes no son concluyentes: mientras que algunos estudios han evidenciado la amplificación perceptual de estímulos no dolorosos (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006), otros no han observado un patrón hipervigilante en FM (Asmundson, Wright, & Hadjistavropoulos, 2005; Peters et al., 2000; Tiemann et al., 2012). En cuanto a la

presencia de sesgos atencionales, el patrón de resultados tampoco ha sido homogéneo en los diferentes estudios publicados hasta la actualidad (Asmundson et al., 2005; Duschek et al., 2014; González et al., 2010; Mercado et al., 2013;).

Además de todo ello, también se ha debatido si la hipervigilancia o la atención a estímulos dolorosos o amenazadores podrían ser epifenómenos del dolor crónico y el resultado del sufrimiento de dolor crónico durante años, o si por el contrario podrían ser factores relevantes para su desarrollo y evolución (Todd et al., 2018; Van Ryckeghem & Crombez, 2014; Liossi, 2012). Por todo ello, el estudio de la presencia de hipervigilancia generalizada y sesgos atencionales en FM, objetivo de esta investigación, es de gran interés.

7.2 DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

Como se ha descrito previamente, en este trabajo hemos tratado de caracterizar la actividad eléctrica cerebral ante estímulos no dolorosos en pacientes con FM. En concreto, hemos estudiado índices de Potenciales Evocados (PEs) relacionados con la modulación sensorial preatencional, la amplificación sensorial y los sesgos atencionales, comparando un grupo de pacientes con FM y un grupo control de personas sanas, a la vez que hemos estudiado la asociación de esos índices con las manifestaciones clínicas de la FM. En contra de nuestras hipótesis, no hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en los principales mecanismos evaluados ni tampoco ninguna asociación relevante entre las variables clínicas y los componentes de los PEs evaluados. También tratamos de analizar el poder de un biomarcador derivado de los PEs (función amplitud/intensidad) para diferenciar perfiles de pacientes, sin encontrar resultados significativos.

Utilizando una tarea de pares de estímulos auditivos, los resultados sugieren que en la FM no hay alteraciones en los mecanismos tempranos de procesamiento y modulación de información irrelevante (*sensory gating*). Sin embargo, cabe tener en cuenta dos factores que pueden estar afectando a nuestros resultados. Por un lado, la modulación de P50 obtenida por el grupo control fue inferior a lo esperado, lo que pudo determinar que la comparación no fuese significativa; de hecho, los datos de nuestro grupo FM son muy similares a los obtenidos en estudios previos con pacientes con migraña (Ambrosini et al., 2001; Siniatchkin et al., 2003). Por otro lado, el hecho

de que el grupo FM estuviese tomando su medicación habitual podría haber afectado a los resultados. Por todo ello, y considerando que otros estudios han obtenido evidencia de déficits preatencionales en FM en P50 somatosensorial (Montoya et al., 2006), y en N1 (Choi et al., 2016) y MMN (Choi et al., 2015) ante estimulación auditiva, para confirmar los resultados obtenidos podría ser interesante desarrollar nuevos estudios con diferentes paradigmas experimentales y controlando la medicación.

Por otro lado, no encontramos evidencia de un procesamiento auditivo aumentado en FM, en contra de lo que se había objetivado en un estudio previo (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006). Además, en el presente estudio se introdujo una modificación experimental para intentar analizar mecanismos *top-down* y *bottom-up*, manipulando la presentación estimular (en bloques vs de forma pseudoaleatorizada, respectivamente), y tampoco se pusieron de manifiesto diferencias entre las pacientes con FM y el grupo control. Sin embargo, nuevamente en la interpretación de estos resultados es necesario tener en cuenta el efecto de la medicación (que sí se había controlado en el estudio de Carrillo-de-la-Peña et al., 2006) y por lo tanto no podemos descartar totalmente la presencia de amplificación sensorial en FM. De hecho, encontramos diferencias entre subgrupos de pacientes establecidos por la presencia de medicación con efectos centrales.

En cuanto al estudio de los sesgos atencionales, los datos conductuales han puesto de manifiesto un sesgo atencional hacia las palabras negativas y relacionadas con la FM, pero este sesgo no fue diferente al encontrado en controles. En la tarea EST, donde las participantes respondían al color en que estaban escritas las palabras, no encontramos ninguna diferencia en los índices electrofisiológicos. En la tarea ECT, encontramos diferencias significativas entre el grupo FM y control en la amplitud en la ventana de los componentes P2 y P3. Mientras que el grupo control mostró mayores amplitudes hacia las palabras emocionales, en el grupo FM no se observó ese incremento en la amplitud. Este resultado podría estar sugiriendo la presencia de alteraciones en el procesamiento emocional en los pacientes con FM, tal como han señalado estudios previos en dolor crónico (Pinheiro et al., 2016; Sitges et al., 2007) y también en FM (González-Roldán et al., 2013). Aunque esta menor asignación de recursos atencionales en la categorización de estímulos emocionales podría estar relacionada con los déficits cognitivos asociados a la FM (Bell et al., 2018; Glass,

2009), un factor a tener en cuenta es que los tiempos de reacción fueron similares a los del grupo control. Un aspecto que podría estar relacionado con este resultado y que por lo tanto podría ser interesante investigar en el futuro, es la posible presencia de alexitimia y su impacto en el procesamiento de estímulos emocionales.

Uno de los problemas de la investigación en FM es la heterogeneidad de la enfermedad (Wolfe, 1997) y que no existe un patrón repetitivo de ciclos como en el caso de otras enfermedades de dolor crónico como la migraña, que permitiría investigar los marcadores electrofisiológicos durante las distintas fases clínicas (Shahaf, 2019). La investigación de subgrupos de pacientes más homogéneos desde el punto de vista clínico, que podrían diferenciarse por su gravedad e incluso por mecanismos etiopatogénicos diferentes, permitiría el avance en este campo. En las pasadas dos décadas se han propuesto más de 15 clasificaciones para generar clústeres o subgrupos de pacientes (Pérez-Aranda et al., 2019). En esta investigación se ha intentado hacer una aproximación a la investigación en subgrupos, replicando una propuesta de clasificación en dos tipos de pacientes (tipo I y tipo II) que difieren principalmente en el malestar psicológico y se ha comparado con una propuesta de clasificación realizada *ad hoc* teniendo en cuenta los síntomas más relevantes de la FM (problemas cognitivos, fatiga y problemas de sueño). Empleando estas clasificaciones, no obtuvimos diferencias en el biomarcador basados en la actividad eléctrica cerebral (pendiente amplitud/intensidad de los PEAs) en ninguno de los subgrupos generados, pero sí en la valoración algométrica. Los datos de umbral y tolerancia permitieron diferenciar perfiles de pacientes, y pueden ser útiles para caracterizar la presencia de mecanismos de sensibilización central.

En general, los resultados obtenidos no apoyan la existencia de hipervigilancia generalizada o sesgos atencionales en las pacientes. Aunque estos hallazgos van en la línea de estudios previos que cuestionan el papel de la hipervigilancia (Asmundson et al., 2005; Peters et al., 2000; Tiemann et al., 2012), es necesario tener en cuenta que la naturaleza de este constructo está aún en debate. Según algunas posturas, la hipervigilancia podría considerarse un proceso contexto-dependiente y específico de algunas modalidades sensoriales, más que un déficit estructural (Van Ryckeghem & Crombez, 2014); para otros, se trata de un proceso dinámico característico de algunos pacientes con dolor crónico, más que de un síndrome de dolor crónico en particular (Rost et al., 2017). Además, otro de los problemas de la hipervigilancia como

constructo explicativo en FM es conceptual. Mientras que algunos autores lo definen como un estilo perceptual de amplificación (Rollman, 2009; McDermid et al., 1996), otros hacen énfasis en que la hipervigilancia está relacionada con el patrón atencional (Crombez, Damme, & Eccleston, 2007; Van Damme et al., 2015). Aunque estos aspectos podrían considerarse matices en la definición del constructo, son altamente relevantes, puesto que la forma de operacionalizar dichos fenómenos y la interpretación de los resultados podrían ser diferentes. Si consideramos la hipervigilancia una respuesta atencional, entonces estaría más relacionada con procesos *top-down* que podrían ser modificables (mientras que el estilo perceptual de amplificación podría estar más relacionado con mecanismos *bottom-up*). En este contexto, algunos autores han planteado que la hipervigilancia debería investigarse en paradigmas que manipulen la atención, y evaluarse con medidas autoinformadas, psicofisiológicas y conductuales (Crombez et al., 2005). Por lo tanto, puesto que aún está abierto el debate, parece necesario continuar investigando la presencia de hipervigilancia y sesgos atencionales en la FM desde este enfoque.

En este sentido, sería necesario consensuar la conceptualización y operativización de la hipervigilancia generalizada, para obtener resultados más sólidos. Sería interesante analizar si la hipervigilancia está relacionada con los procesos de sensibilización central (Crombez et al., 2007; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2010; Woolf, 2011) o la presencia de mecanismos inhibitorios deficientes (Lautenbacher & Rollman, 1997; Julien, Goffaux, Arsenault, & Marchand, 2005), que se han propuesto como mecanismos explicativos de la FM. La realización de estudios longitudinales nos permitiría conocer cuál es el papel de la hipervigilancia en la etiología y fisiopatología de la enfermedad, si es causa o consecuencia de la misma.

La investigación en sesgos atencionales también podría favorecer el desarrollo de tratamientos prometedores. Así una línea de tratamientos psicológicos que está siendo investigada en la actualidad está dirigida a modificar los sesgos atencionales (por ejemplo, *Attentional Bias Modification-ABM*). Estos tratamientos tratan de modificar el patrón atencional a estímulos percibidos como amenazadores con el objetivo de mejorar el estado y funcionamiento de los pacientes (Carleton et al., 2020).

En cuanto al papel de los potenciales evocados como biomarcadores en FM, sería interesante investigar otros índices diferentes a los explorados aquí. Para ello,

deberían considerarse índices de los PEs que sean reproducibles y que estén vinculados a las hipótesis explicativas en FM (Califf, 2018; Reckziegel et al., 2019). Una aproximación interesante podría ser el empleo de forma conjunta de diferentes marcadores psicofisiológicos y neuropsicológicos, tal como ha sido empleada en enfermedades complejas como la esquizofrenia. A pesar de ser sustancialmente diferente a la FM en cuanto a su naturaleza y clínica, puede aportar un modelo para la investigación sobre el uso de biomarcadores basados en potenciales evocados como P50, P300 o MMN junto con pruebas neuropsicológicas (Shan et al., 2013). Además, es importante tener en cuenta que la evidencia acumulada sobre la etiología de la FM refuerza la idea de la relevancia de los factores cognitivos y emocionales en su desarrollo y mantenimiento (Sarzi-Puttini et al., 2020), por lo que los potenciales evocados son una herramienta muy valiosa en este ámbito.

Finalmente, destacar que la publicación de estudios metodológicamente sólidos que no muestran resultados significativos, como es el caso de la presente investigación, es importante para avanzar en el conocimiento científico y evitar el sesgo de publicación (Jooper, Schmitz, Annable, & Boksa, 2012). Este hecho podría ser particularmente relevante en el caso de la FM, donde a pesar de todos los avances producidos en las últimas décadas todavía continúan existiendo importantes incertidumbres relacionadas con su etiología y fisiopatología.

7.3 LIMITACIONES

Aunque las limitaciones específicas de cada uno de los estudios se han ido describiendo en los apartados anteriores, se presentan aquí las limitaciones más relevantes y comunes a todos los estudios de esta investigación.

En cuanto a las variables empleadas para medir la gravedad de la FM y los síntomas asociados, cabe destacar que todas las herramientas empleadas son instrumentos autoinformados. Además, no se han considerado otras variables como el catastrofismo (Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995; García Campayo et al., 2008), la alexitimia (Bagby, Taylor, & Parker, 1994), el estrés percibido (Cohen, Kamarck, & Mermelstein, 1983; Remor, 2006) o la hipervigilancia autoinformada (Schmidt, Lerew, & Trakowski, 1997), que podrían ser de interés para los objetivos de esta tesis. Por otro lado, hemos empleado la versión clásica del FIQ, en vez de su versión

revisada (FIQ-R) (Salgueiro et al., 2013). Aunque la primera versión del FIQ ha sido considerada el *gold estándar* en la evaluación del impacto de la FM, ha recibido críticas relacionadas fundamentalmente con la ausencia de evaluación de dominios relevantes como la disfunción cognitiva, hiperalgesia o hipersensibilidad. La nueva versión incluye estos aspectos y otras mejoras relacionadas con la adecuación de las preguntas, y ha sido adaptada y validada al castellano (Salgueiro et al., 2013).

Sería interesante haber incluido, además de las medidas de umbral y tolerancia, una evaluación de mecanismos dinámicos de modulación del dolor, como los paradigmas de sumación temporal o de modulación condicionada al dolor (CPM).

Hay una serie de limitaciones en relación a la muestra. A pesar de que la FM es más prevalente en mujeres, el no incluir hombres limita la generalizabilidad de los resultados. Además, aunque el reclutamiento a través de asociaciones de pacientes es una práctica extendida, este factor ha podido afectar a la representatividad de la muestra. Otra limitación tiene que ver con el tamaño muestral, que a pesar de ser superior a la mayoría de estudios similares, puede considerarse pequeño para el estudio de investigación sobre perfiles.

Una de las principales limitaciones es el hecho de que la mayor parte de las participantes tomaban medicación (fundamentalmente analgésicos, antiinflamatorios, antidepresivos, ansiolíticos, o su combinación) que no fue suspendida debido a motivos médicos y éticos. Aunque este hecho ha favorecido la evaluación de una muestra de pacientes más cercana a la realidad, su efecto sobre las variables analizadas es difícil de aislar. Tampoco se ha controlado de ninguna forma si las pacientes estaban recibiendo algún tipo de tratamiento no farmacológico, que también pudo afectar al estado de las pacientes y/o a mecanismos del SNC.

En cuanto a los potenciales evocados, resaltar que, aunque ofrecen una excelente resolución temporal, se requieren análisis o técnicas complementarias con buena resolución espacial para entender el procesamiento cerebral. Sería interesante complementar el estudio del EEG con métodos de análisis de fuentes neurales como BESA (*Brain Electrical Source Analysis*), LORETA (*Low Resolution Electromagnetic Tomography*) o técnicas de neuroimagen.

Por último, una limitación de la presente investigación es que se ha empleado un diseño transversal, lo que no permite establecer conclusiones sobre relaciones de causa-efecto.

7.4 LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

Aunque las posibles líneas de investigación futura ya se han ido desgranando en el anterior apartado, realizamos aquí una síntesis de las líneas de continuidad de esta tesis:

- Realizar una revisión sistemática y meta-análisis para sintetizar la evidencia sobre hipervigilancia en dolor crónico, que permita identificar posibles variables moderadoras y guiar la investigación futura.
- Diseñar nuevos paradigmas experimentales y estudios prospectivos que faciliten la recogida de datos longitudinales y proporcionen una imagen completa del desarrollo y exacerbación de la FM. Esto permitirá comprender el papel de la hipervigilancia generalizada y los sesgos atencionales en FM, y si su presencia podría ser un factor de vulnerabilidad o el resultado de la exposición a largo plazo al dolor.
- Combinar el estudio de PEs con pruebas neuropsicológicas y medidas autoinformadas que evalúen otros constructos (alexitimia, catastrofismo, estrés percibido).
- Estudiar la presencia de otros sesgos cognitivos (por ejemplo, sesgos interpretativos y de memoria) y su interrelación en pacientes con FM.
- Proponer un estudio multicéntrico empleando potenciales evocados en FM, lo que permitiría consensuar hipótesis, paradigmas y métodos de investigación, y favorecer la comparación de los diferentes estudios y la reproducibilidad de los resultados. Sólo de esta manera se conseguiría una evidencia robusta sobre la utilización de algún índice de los PEs como biomarcador en FM.
- Incluir en los estudios estimulación nociceptiva, usando procedimientos de evaluación sensorial cuantitativa para medir sensibilización central (sumación temporal) y modulación endógena del dolor (CPM).

- Continuar la investigación sobre perfiles de pacientes en FM, establecidos en base a biomarcadores concretos (por ejemplo, basados en PEs o procedimientos de evaluación sensorial cuantitativa), y testar en ellos la efectividad de diferentes terapias. Sólo así se podría avanzar en el diseño de tratamientos individualizados.



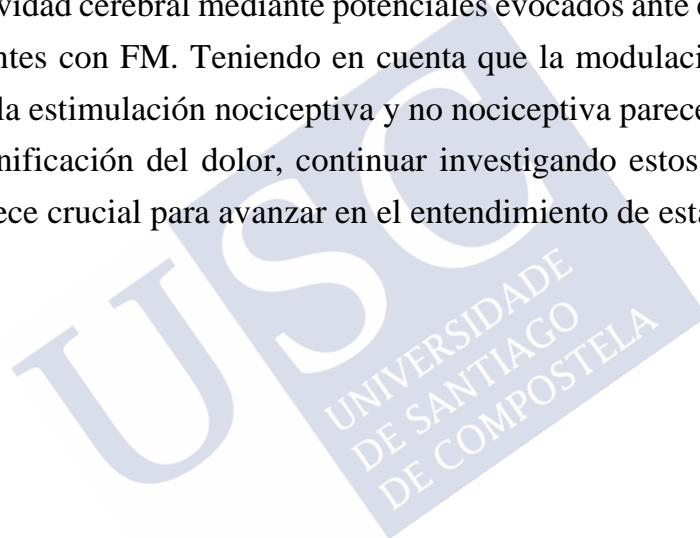
8. CONCLUSIONES E IMPLICACIONES DE ESTA INVESTIGACIÓN

Los resultados de la presente investigación han permitido obtener las siguientes conclusiones:

- Las pacientes con FM mantienen bien preservada la función de modulación sensorial temprana (*sensory gating*) ante información auditiva irrelevante, con resultados similares a los obtenidos por personas sanas.
- A pesar de la hipersensibilidad al ruido de las pacientes, no se ha replicado un patrón de amplificación de la actividad cerebral ante estimulación auditiva intensa en pacientes con FM, independientemente del mecanismo atencional implicado (*top-down* versus *bottom-up*). No obstante, el posible efecto de la medicación sobre el SNC no permite descartar totalmente una alteración en los mecanismos de inhibición ante estimulación intensa.
- Los resultados conductuales indican la presencia de un sesgo atencional hacia palabras negativas y relacionadas con la FM, pero este sesgo no es diferente del encontrado en el grupo control. En los índices electrofisiológicos el patrón de resultados sugiere que las pacientes con FM dedican menos recursos atencionales al contenido emocional cuando este contenido es relevante para la tarea. Este déficit podría deberse a una dificultad en el procesamiento cognitivo relacionado con las emociones.
- Empleando diferentes estrategias de clasificación de pacientes basadas en los criterios del ACR y el FIQ, se han obtenido subgrupos de pacientes con distintos niveles de gravedad asociada a mayores niveles de hiperalgesia y afectación de tipo afectivo, pero sin diferencias en la respuesta cerebral a estímulos auditivos de intensidad creciente medida con potenciales evocados.

En el contexto de la hipótesis de la hipervigilancia generalizada, globalmente los resultados no han puesto de manifiesto un patrón hipervigilante, entendido como un estilo de amplificación perceptiva o como una tendencia atencional a estímulos amenazadores. Aunque estos resultados podrían cuestionar el papel de la hipervigilancia generalizada en la patogénesis y/o evolución de la enfermedad, es necesario realizar nuevos estudios que permitan operativizar la hipervigilancia y sus correlatos psicofisiológicos, y estudiar su relación con la presencia de otros sesgos cognitivos y características clínicas, empleando diferentes paradigmas de investigación.

Los hallazgos de esta investigación añaden evidencia científica que permite caracterizar la actividad cerebral mediante potenciales evocados ante estimulación no dolorosa en pacientes con FM. Teniendo en cuenta que la modulación cerebral del procesamiento de la estimulación nociceptiva y no nociceptiva parece jugar un papel esencial en la cronificación del dolor, continuar investigando estos procesos en el caso de la FM parece crucial para avanzar en el entendimiento de esta patología.



ANEXO 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículos derivados de los estudios principales de esta tesis (por orden cronológico)

Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2014). Profiles in fibromyalgia: algometry, auditory evoked potentials and clinical characterization of different subtypes. *Rheumatol Int*, 34(11), 1571-1580. doi:10.1007/s00296-014-3007-1

Carrillo-de-la-Peña, M. T., Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & García-Larrea, L. (2015). Filtering out repetitive auditory stimuli in fibromyalgia: a study of P50 sensory gating. *Eur J Pain*, 19(4), 576-584. doi:10.1002/ejp.627.

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2020). Effects of intensity, attention and medication on auditory-evoked potentials in patients with fibromyalgia. *Sci Rep*, 10(1), 21904. doi:10.1038/s41598-020-78377-0

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

González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Zurrón, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2014). Brain processing of task-relevant and task-irrelevant emotional words: an ERP study. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 14(3), 939-950. doi:10.3758/s13415-013-0247-6

Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2015). Suicidality in chronic pain: predictors of suicidal ideation in fibromyalgia. *Pain Pract*, 15(4), 323-332. doi:10.1111/papr.12186

Gómez-Perretta, C., Triñanes, Y., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2016). Evaluation of the accuracy of several symptoms and domains in distinguishing patients diagnosed with fibromyalgia from healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*, 34(2 Suppl 96), S14-25.

Otros artículos relacionados con los objetivos de esta tesis (por orden cronológico)

Carrillo-de-la-Peña, M. T., Triñanes, Y., González-Villar, A., Romero-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). *Rheumatol Int*, 35(1), 141-151. doi:10.1007/s00296-014-3074-3

O'Brien, A. T., Deitos, A., Triñanes Pego, Y., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J Pain*, 19(8), 819-836. doi:10.1016/j.jpain.2018.01.010

González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2020). Patients with fibromyalgia show increased beta connectivity across distant networks and microstates alterations in resting-state electroencephalogram. *Neuroimage*, 223, 117266. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117266

Carrillo-de-la-Peña, M. T., González-Villar, A., & Triñanes, Y. (2021). Effects of the COVID-19 pandemic on chronic pain in Spain: a scoping review. *Pain Rep*, 6(1), e899. doi:10.1097/pr9.0000000000000899

ANEXO 2. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN

I. CUESTIONARIOS Y EVALUACIÓN DE LOS PUNTOS SENSIBLES (TENDER POINTS)

1. Consentimiento informado.
2. Encuesta de salud.
3. Inventario de calidad de sueño de Pittsburg (PSQI).
4. Inventario de depresión de Beck (BDI).
5. Escalas analógico-visuales sobre principales síntomas de FM.
6. Cuestionario de impacto de la Fibromialgia (FIQ).
7. Identificación y marcado de puntos de dolor. Registro de los puntos de dolor mediante algómetro.

II. REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS

1. Datos personales e inventario de dominancia manual.
2. Colocación del electrocap.
3. Determinación del umbral auditivo.
4. Registro de potenciales evocados:
 - Antes de las tareas 5 minutos de EEG espontáneo con ojos cerrados.
 - Orden de las tareas:

Para participantes con códigos pares:

- **AUM/RED:** Secuencia aleatoria de estímulos auditivos de 70, 80, 90 y 105 dB (72 estímulos de cada uno) para obtener los componentes N1/P2 de los potenciales evocados.
- **STROOP EMOCIONAL:** Stroop 1: palabras negativas-neutras-positivas.
- **CATEGORIZACIÓN EMOCIONAL:** Secuencia aleatoria de palabras negativas, positivas, neutras.
- **P50:** Secuencia de tonos presentados en pares para registrar el componente P50 sensory gating.

Para participantes con códigos impares:

- **P50:** Secuencia de tonos presentados en pares para registrar el componente P50 sensory gating.
- **STROOP EMOCIONAL:** Stroop 2: palabras positivas-neutras negativas.
- **CATEGORIZACIÓN EMOCIONAL:** Secuencia aleatoria de palabras negativas, positivas, neutras.
- **AUM/RED:** Secuencia aleatoria de estímulos auditivos de 70, 80, 90 y 105 dB (72 estímulos de cada uno) para obtener los componentes N1/P2 de los potenciales evocados.



ANEXO 3. ENCUESTA DE SALUD

FECHA: _____

Apellidos: _____ **Nombre:** _____

Fecha de nacimiento: _____ **Qué edad tiene ahora ¿?:** _____

Cuánto pesa ahora ¿?: _____ **Cuanto mide ¿?:** _____

Estado Civil: Soltera () Casada () Separada () viuda () **Hasta qué edad estudió:** _____

Que estudios realizó : Ninguno () Elemental () Bachillerato () Universitarios ()

Ocupación: Ama de casa () Trabajo a tiempo parcial () No cualificada a tiempo total ()

Medianamente cualificada a tiempo total () Altamente cualificada a tiempo total ()

Profesión: Pasada: _____ **Actual:** _____

Domicilio: _____

Reside en la dirección anterior desde el año ____ Teléfono _____ Email: _____

¿Con qué frecuencia ha padecido usted, EN EL ÚLTIMO MES, las siguientes molestias, trastornos, dolores,...(Solo Fatiga se refiere a la última semana?

Indique también el año aproximado de comienzo de dichas molestias

SÍNTOMAS	NUNCA	RARAMENTE	A MENUDO	SIEMPRE	AÑO APROXIMADO COMIENZO
DOLOR CERVICAL					
DOLOR TORÁCICO					
DOLOR LUMBAR					
DOLOR GENERALIZADO Arriba () Abajo () de la cintura Derecho () Izquierdo () del cuerpo Cervical () Torácico () Lumbar ()					
DOLOR DE CABEZA					
DIFICULTAD PARA DORMIRSE					
DESPERTARSE DE MADRUGADA					
PESADILLAS					
DESPERTARSE CANSADO					
FATIGA (referida a la última semana)					
AGARROTAMIENTO MUSCULAR O RIGIDEZ MATINAL					

SÍNTOMAS	NUNCA	RARAMENTE	A MENUDO	SIEMPRE	AÑO APROXIMADO COMIENZO
HINCHAZÓN EN MANOS Y PIES					
HORMIGUEO					
PÉRDIDA DE FUERZA					
DESASOSIEGO, ANSIEDAD O INQUIETUD					
DEPRESIÓN					
ALTERNANCIA DE PERIODOS DE DIARREA Y ESTREÑIMIENTO					
DOLOR E HINCHAZÓN DE VIENTRE					
RETORTIJONES					
DOLOR MENSTRUAL INTENSO					
SENSIBILIDAD AL RUIDO					
SENSIBILIDAD AL FRÍO					
SENSIBILIDAD A LA HUMEDAD					
SENSIBILIDAD A LOS CAMBIOS DE TIEMPO					
NO SOPORTA EL CALOR					
SOPORTA MAL EL ESTRÉS					
INTOLERANCIA A DISTINTOS ALIMENTOS					
NECESIDAD CONTINUA DE ORINAR					
PÉRDIDAS DE MEMORIA					
ALTERACIONES EN LA PIEL, INCLUIDO PICOR					

OBSERVACIONES

SIGNOS

SIGNO		OBSERVACIONES
Pliegue piel sensible	Deslizamiento con pulgar y 2º y 3º dedos con presión moderada sobre trapecio (borde superior)	Dolor: I () D ()
Síndrome de Sicca	Sequedad ocular y / u oral	
Fenómeno Raynaud	Espasmos vasculares que bloquean el flujo sanguíneo en manos y/o pies producidos por cambios de temperatura	
Hiperemia reactiva	Aparición de eritema tras palpación punto medio Trapecio	

¿Padece AHORA alguna de las siguientes enfermedades? Si afirmativo, desde cuándo y tratamiento?

- Infarto/Angina de pecho SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Apoplejía (ataque cerebral) SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Depresión/Ansiedad SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Alteraciones del sueño SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Anorexia/Bulimia SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Diabetes (excepto durante embarazo) SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Osteoporosis SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Tensión Arterial Alta SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Colón irritable SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Lupus eritematoso sistémico SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Artritis reumatoide SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Artritis psoriásica SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Esclerodermia SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Eritema nodoso SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Enfermedades mixtas del conectivo SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Síndrome del túnel carpiano SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Sarcoidosis SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Artrosis en la columna vertebral SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____
- Esclerosis múltiple SÍ NO Desde cuando _____ Tratamiento _____

Osteoartritis mano/rodilla	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Tendinitis	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Síndromes artrálgicos	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Hipotiroidismo	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Neuropatías periféricas	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Alteraciones estructurales mecánicas o degenerativas de la columna vertebral (hernia de disco, ciática..)	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Miopatía (metabólica o inflamatoria)	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Polimialgia reumática	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Trastornos somatomorfos	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Trastorno depresivo mayor	SÍ <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Desde cuando_____	Tratamiento_____
Otras_____				Tratamiento_____

Historia Personal de Fibromialgia

¿Ha sido usted diagnosticado/a de Fibromialgia? sí no
En caso afirmativo, fecha aproximada del comienzo del problema de dolor crónico: _____
Profesional que diagnosticó: Médico Cabecera () Reumatólogo () Neurólogo ()
Otro (especificar): _____
Indique toda la medicación que está tomando actualmente: _____

Historia Familiar en Relación con la Fibromialgia

¿Tiene algún antecedente familiar de Fibromialgia? _____ Indique grado de parentesco _____
Basta inicial: Padre (P), Madre (M), Hermano (Ho), Hermana (Ha)
Profesional que lo diagnosticó: Médico Cabecera () Reumatólogo () Neurólogo ()
Otro (especificar): _____

Factores de riesgo personales:

¿Su profesión le obliga a exponerse a algún elemento peligroso para su salud?. Indicar cual/es: _____
¿Cree que se protege convenientemente? Sí () No () No sabe ()
¿Diversos incidentes en su salud han requerido exploraciones radiológicas?: Rayos X, TAC.
¿Cuántas veces?: _____
¿Diversos incidentes en su salud han requerido exploraciones o tratamiento con: RMN () ;
Magnetoterapia () ; Onda Corta () ; Otras: _____
Tanto si es fumador o no, ¿aproximadamente cuántas horas al día está expuesto al humo del tabaco propio o ajeno?
En casa _____ Horas En el trabajo _____ Horas En otras áreas _____ Horas
¿Cómo calificaría ambientalmente la zona donde vive?:
Tranquila () Ruidosa () Contaminada () Tráfico () Industrias ()

Pruebas Complementarias

Laboratorio:

Hemograma

VSG

Glucemia

Urea

Creatinina

Enzimas Hepáticas

Creatincinasa

Proteína C reactiva (PCR)

TSH

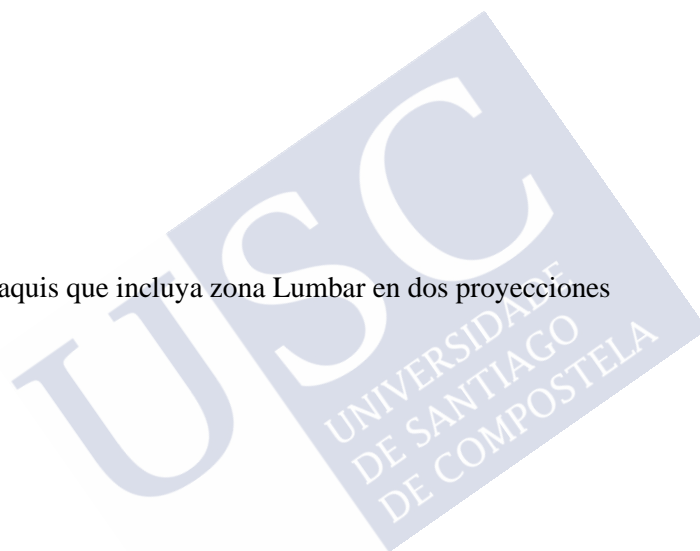
Calcio

Fósforo

Orina

Radiología:

Convencional de raquis que incluya zona Lumbar en dos proyecciones





ANEXO 4. ESCALAS ANALÓGICO-VISUALES

ESCALAS ANALÓGICO-VISUALES

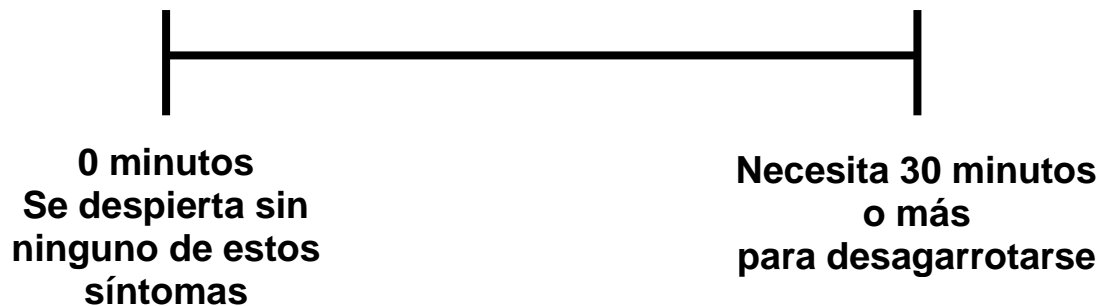
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente la INTENSIDAD DEL DOLOR que ha sufrido DURANTE EL ÚLTIMO MES.



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 indique el TIEMPO QUE USTED TARDA EN DEJAR DE SENTIR ENTUMECIMIENTO, AGARROTAMIENTO O RIGIDEZ CADA MAÑANA AL DESPERTAR



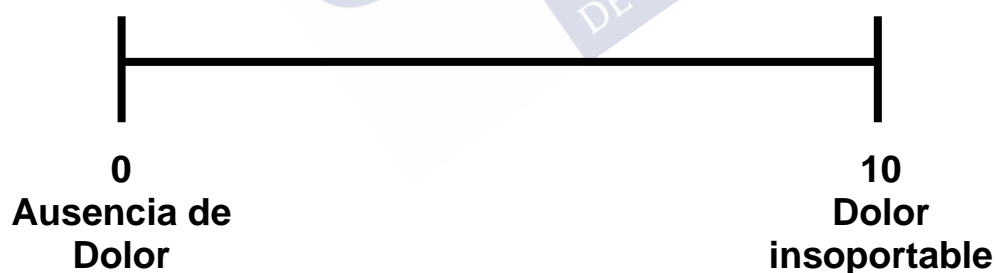
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente el GRADO DE FATIGA que ha sentido DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA



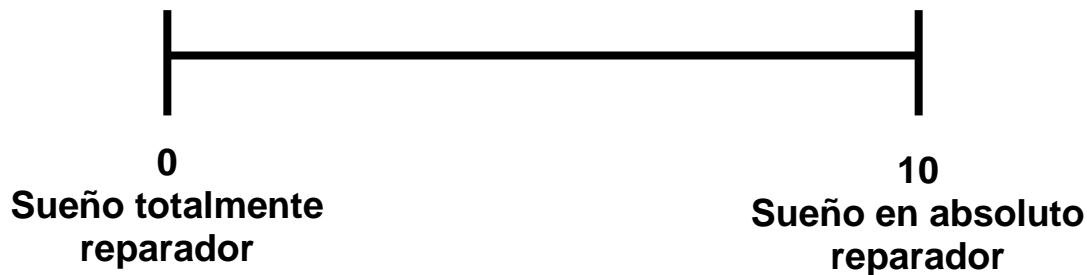
Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente su ESTADO DE ÁNIMO durante EL ÚLTIMO MES.



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



ANEXO 5. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA LA SESIÓN DE EEG

FECHA _____ HORA INICIO: _____

Códigos Sujeto: _____ GRUPO _____ Orden de presentación _____

Nombre y Apellidos: _____ Sexo: _____

Tlfno _____ Fecha de Nacimiento: _____

Ocupación: _____

¿Tiene algún problema de oído? _____ ¿de vista? _____

Indique la medicación que toma actualmente _____

¿Cuándo fue la última vez que tomó algún medicamento? ¿qué tomó? _____

INVENTARIO DE DOMINANCIA MANUAL DE EDIMBURGO

Indique sus preferencias en el uso de las manos para las siguientes actividades:

Para:	¿Qué mano prefiere?	¿Usa alguna vez la otra mano?
Escribir:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input checked="" type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Dibujar:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input checked="" type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Lanzar algo:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Usar tijeras:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Usar el cepillo de dientes:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Usar un cuchillo (sin tenedor):	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Usar una cuchara:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Usar una escoba (mano superior):	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Encender una cerilla:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Abrir una caja (la tapa):	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> D <input type="radio"/> indif	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

INCIDENCIAS (ATRÁS)

AUDIOMETRÍA: PROCEDIMIENTO DE BÉKÉSY

SECUENCIA	ENSAYO	OÍDO IZQUIERDO	OÍDO DERECHO
ASCENDENTE	1	dB	dB
DESCENDENTE	2	dB	dB
ASCENDENTE	3	dB	dB
DESCENDENTE	4	dB	dB
ASCENDENTE	5	dB	dB
DESCENDENTE	6	dB	dB
	MEDIA		

INCIDENCIAS (ATRÁS)



ANEXO 6. INSTRUCCIONES DURANTE EL EEG

P50

A continuación va a oír una serie de sonidos a través de los auriculares; se presentan en pares, con una separación entre ellos. Deberá escucharlos lo más atentamente posible. Es una tarea un poco monótona, por lo que es importante que trate de mantener la atención mientras dure.

Debe procurar moverse lo menos posible y no parpadear. Para conseguirlo, puede mirar hacia la pared, fijando su mirada en un punto.

AUMENTO/REDUCCIÓN

A continuación va a oír una serie de sonidos a través de los auriculares. Son sonidos de intensidades diferentes. Deberá escucharlos lo más atentamente posible, sin sobresaltarse ante los que son más fuertes.

Debe procurar moverse lo menos posible y no parpadear. Para conseguirlo, puede mirar hacia la pared, fijando su mirada en un punto.

TAREA STROOP EMOCIONAL

A continuación van a aparecer una serie de palabras escritas en 3 colores diferentes: Verde, Azul y Rojo. Usted deberá fijarse en el color en que están escritas y responder, lo antes posible, pulsando la tecla correspondiente en este mando. Así,

Si la palabra está escrita en verde, pulsará el 1º botón, el del color VERDE.

Si la palabra está escrita en azul, pulsará el 2º botón, el del color AZUL.

Si la palabra está escrita en rojo, pulsará el 3º botón, el del color ROJO.

Vamos a hacer una prueba para que vea cómo funciona. ¿Lo entendió?

Igual que en la tarea anterior, debe procurar moverse lo menos posible y no parpadear. Para conseguirlo, puede mirar hacia la pared, fijando su mirada en un punto.

TAREA DE CATEGORIZACIÓN EMOCIONAL

A continuación van a aparecer una serie de palabras: algunas son positivas, otras tienen un contenido negativo, y hay una tercera categoría de palabras que son neutras (ni positivas ni negativas). Usted deberá fijarse en la categoría de la palabra (valencia) e ignorar su color. Debe responder lo antes posible, pulsando la tecla correspondiente en este mando. Así,

Si la palabra es positiva, pulsará el 1º botón, el que indica "+".

Si la palabra es neutra, pulsará el 2º botón, el que indica "0".

Si la palabra es negativa, pulsará el 3º botón, el que indica "-".

Vamos a hacer una prueba para que vea cómo funciona. ¿Lo entendió?



ANEXO 7. PATRÓN DE MEDICACIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON FM

Tabla A7.1. Medicación de la muestra de pacientes FM en el Estudio 1 de Aumento-reducción, y clasificación según medicación con efectos en sistema nervioso central.

PARTICIPANTE	SNC-MED (2) SNC-NOMED (1)	FÁRMACOS
1	1	AINEs
2	1	ninguno
3	2	antidepresivos
4	2	ansiolíticos y antidepresivos
5	1	ninguno
6	2	ansiolíticos
7	1	AINEs
8	1	AINEs
9	2	antiepilépticos
10	2	antidepresivos
11	2	antidepresivos
12	2	ansiolíticos y antidepresivos
13	1	ninguno
14	2	antidepresivos
15	1	ninguno
16	1	ninguno
17	1	AINEs
18	1	ninguno
19	1	ninguno
20	1	ninguno
21	1	AINEs
22	2	ansiolíticos
23	2	ansiolíticos y antidepresivos
24	2	ansiolíticos
25	1	AINEs
26	2	antidepresivos
27	2	ansiolíticos
28	1	AINEs
29	1	ninguno
30	1	ninguno
31	1	ninguno
32	1	AINEs
33	2	ansiolíticos y antidepresivos
34	1	ninguno
35	1	AINEs
36	2	antidepresivos
37	2	ansiolíticos
38	2	antidepresivos
39	2	AINEs y antidepresivos
40	2	ansiolíticos

PARTICIPANTE	SNC-MED (2) SNC-NOMED (1)	FÁRMACOS
41	2	ansiolíticos
42	1	ninguno
43	2	AINEs and antidepresivos
44	2	ansiolíticos
45	2	ansiolíticos
46	2	antiepilépticos
47	2	ansiolíticos y antidepresivos
48	1	ninguno
49	2	AINEs y antidepresivos
50	2	antiepilépticos

Tabla A7.2. Medicación de la muestra de pacientes FM para el estudio 2 de Aumento/reducción y clasificación según medicación con efectos en sistema nervioso central.

PARTICIPANTE	SNC-MED (2) SNC-NOMED (1)	FÁRMACOS
1	1	ninguno
2	2	analgésicos
3	1	ninguno
4	2	opioides, antiepilépticos, antidepresivos y ansiolíticos
5	1	ninguno
6	2	antidepresivos, ansiolíticos e hipnótico/sedante
7	2	antidepresivo, anti-migrañosos y AINEs
8	1	ninguno
9	2	opioides, antiepilépticos, antidepresivos y AINEs
10	2	analgésicos, AINEs, antiepiléptico, antidepresivos y ansiolíticos
11	1	ninguno
12	2	antiepilépticos, agente dopa, ansiolítico, hipnóticos, AINEs y analgésicos
13	2	antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos
14	2	AINEs y antiepilépticos
15	2	opioides, AINEs, ansiolíticos y antidepresivos
16	2	antidepresivos, ansiolíticos y opioides
17	2	opioides, antidepresivos, ansiolíticos y analgésicos
18	2	ansiolíticos y AINEs
19	2	analgésicos, opioides y AINEs
20	1	ninguno
21	2	ansiolíticos, analgésicos y antidepresivos
22	1	analgésicos
23	2	analgésicos y AINEs
24	2	antidepresivos, ansiolíticos y antiepilépticos
25	1	ninguno
26	2	ansiolíticos y analgésicos
27	2	ansiolíticos, hipnóticos/sedantes, antidepresivos, AINEs, opioides

ANEXO 8. PROCEDIMIENTO PARA LA SELECCIÓN DE PALABRAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO EST (STROOP EMOCIONAL) Y ECT (CATEGORIZACIÓN EMOCIONAL)

La mayoría de las palabras se obtuvieron de la adaptación española del ANEW (Affective Norms for English Words) (Salgueiro et al., 2013).

Dado que no encontramos en el ANEW suficientes palabras negativas relacionadas con malestar emocional y físico, propusimos una lista con palabras significativas y realizamos un estudio piloto con estudiantes universitarios para obtener sus valores de valencia y activación. Para todas las palabras, se controlaron varios índices objetivos como longitud, categoría gramatical, número de sílabas, concreción o frecuencia de uso, entre otros, utilizando las bases de datos españolas LEXESP y BPAL (Davis & Perea, 2005; Redondo, Fraga, Padrón, & Comesaña, 2007).

El análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) para las tres categorías reveló diferencias sólo en valencia [$F(2, 59) = -1,017.9, p < .001$] y activación [$F(2, 59) = 71.47, p < .001$] de entre todos los índices considerados. Las comparaciones post hoc mostraron diferencias de valencia entre las tres categorías ($p < .001$ en todos los casos) y en la activación/arousal entre palabras neutras y positivas ($p < .001$) y entre neutras y negativas ($p < .001$).

Tabla A8.1. Valores de las variables controladas en las palabras empleadas en este estudio.

Variable controlada	Negativas Media (DT)	Neutras Media (DT)	Positivas Media (DT)	Efecto principal de Grupo, $F(2, 59)$
Valencia	2.2 (0.4)	4.9 (0.2)	7.7 (0.4)	1017.9*
Activación	6.4 (.9)	4.6 (.2)	6.8 (.5)	71.5*
Frecuencia de uso	42.3 (43)	35 (25.6)	46.2 (37.7)	0.5
Longitud	1.4 (0.3)	1.3 (0.3)	1.9 (0.4)	1.2
Imaginabilidad	4.4 (0.7)	4.6 (1.2)	4.5 (0.8)	0.2
Familiaridad	5.8 (0.7)	5.7 (0.5)	5.6 (1)	0.2
Número de sílabas	2.8 (0.6)	2.7 (0.7)	2.8 (0.9)	0.2
Concreción	3.8 (0.8)	4.3 (1)	3.8 (.9)	1.9

* Valor $p < .001$

En la siguiente tabla se describen las palabras empleadas.

Tabla A8.2. Palabras usadas en las tareas Stroop emocional (EST) y Categorización emocional (ECT).

Negativas	Neutras	Positivas
Depresión	Fase	Logro
Dolor	Género	Juego
Miedo	Cable	Victoria
Crisis	Pasaje	Placer
Culpa	Contenido	Éxito
Llanto	Método	Caricia
Temor	Recado	Fantasía
Tristeza	Tela	Ánimo
Angustia	Hábito	Goce
Pesadilla	Tinta	Gloria
Fatiga	Contexto	Sentimiento
Malestar	Folleto	Afecto
Olvido	Tablero	Triunfo
Mareo	Teoría	Júbilo
Tensión	Motor	Trofeo
Insomnio	Liga	Beso
Agobio	Banco	Humor
Ahogo	Célula	Oportunidad
Molestia	Torre	Fiesta
Presión	Máquina	Aventura

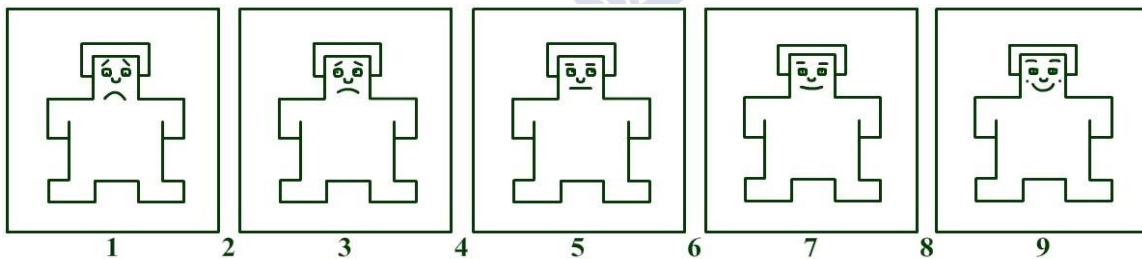
ANEXO 9. INSTRUCCIONES PARA EL ESTUDIO PILOTO

Gracias por participar en esta investigación sobre las respuestas emocionales ante distintos tipos de palabras. Como verás, dispones de una “Hoja de Respuestas” con un conjunto de palabras que tendrás que evaluar mediante el Maniquí de Auto-Evaluación (MAE) incluido en esta hoja. Observa que el MAE consta de 2 dimensiones:

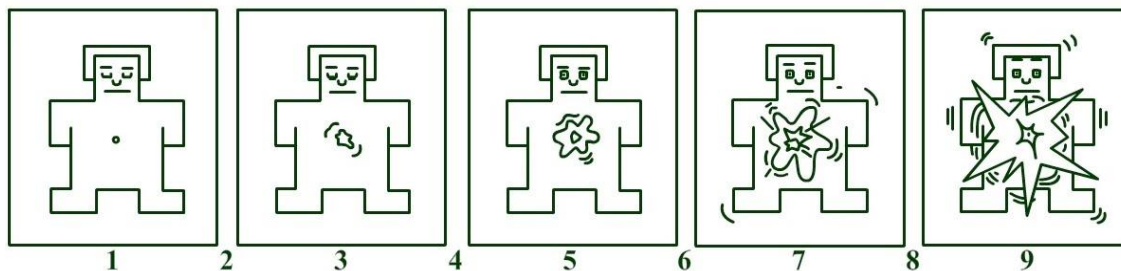
- **AGRADO:** desde la tristeza a la alegría.
- **ACTIVACIÓN:** desde la calma hasta la excitación.

Observa que cada dimensión del MAE dispone de una escala que va desde 1 hasta 9. Utiliza estos valores para evaluar cada palabra en las 2 dimensiones de acuerdo con los siguientes criterios:

- **AGRADO:** Si la palabra te hace sentir completamente triste, la evaluarás con un 1. Si te hace sentir completamente alegre, la evaluarás con un 9. Si no te hace sentir ni alegre ni triste, sino neutral, la evaluarás con un 5. Puedes utilizar otros valores si la palabra te hace sentir un poco triste (3) o un poco alegre (7). Observa que también puedes evaluar tu nivel de alegría o tristeza utilizando otros valores (2, 4, 6, 8) situados entre las figuras.



- **ACTIVACIÓN:** Si la palabra te hace sentir completamente calmado (es decir, muy desactivado o muy relajado) lo indicarás mediante un 1. Cuando la palabra te haga sentir completamente excitado (es decir, muy activado o muy despierto), lo indicarás con un 9. Utiliza un 5 si la palabra no te calma ni te excita, es decir, si la evalúas como neutral en esta dimensión. Como antes, dispones de otros valores para indicar distintos niveles de calma o excitación.



Por tanto, tu MISIÓN consistirá en evaluar cada palabra en cada una de las 2 dimensiones del MAE. Escribe tu evaluación (de 1 a 9) en las casillas que se muestran al lado de cada palabra en la Hoja de Respuestas: Agrado y Activación.

A continuación vas a practicar con unas palabras de ejemplo:

PALABRA	AGRADO	ACTIVACIÓN
DAÑO		
DESEO		
TRAGEDIA		
EDIFICIO		
REUNIÓN		
BESO		

¿Tienes alguna duda?

Por favor, realiza tus evaluaciones **RÁPIDAMENTE**. No pases demasiado tiempo pensando en cada palabra. Lo mejor es que evalúes cada palabra guiándote por tu primera impresión. Si desconoces el significado de una palabra, simplemente no la evalúes y pasa a la siguiente.

MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACIÓN

ANEXO 10. PERMISOS CONCEDIDOS PARA EL USO DE IMÁGENES NO PROPIAS



PARTIES:

1. **Oxford Publishing Limited** (Company number – 01748118) (Licensor); and
2. **Yolanda Triñanes** (Licensee).

Thank you for your recent permission request. Some permission requests for use of material published by the Licensor, such as this one, are now being facilitated by PLSclear.

Set out in this licence cover sheet (the **Licence Cover Sheet**) are the principal commercial terms under which Licensor has agreed to license certain Licensed Material (as defined below) to Licensee. The terms in this Licence Cover Sheet are subject to the attached General Terms and Conditions, which together with this Licence Cover Sheet constitute the licence agreement (the **Licence**) between Licensor and Licensee as regards the Licensed Material. The terms set out in this Licence Cover Sheet take precedence over any conflicting provision in the General Terms and Conditions.

Licence Terms

Licence Date: 14/05/2021
PLSclear Ref No: 50701

The Licensor

Company name: Oxford Publishing Limited
Address: Rights Department
Great Clarendon Street
Oxford
OX2 6DP
GB

The Licensee

Licensee Contact Name: Yolanda Triñanes
Licensee Address: Pombal 26
15960

Licensed Material

title: Neuroscience
ISBN/ISSN: 9780878937424
publisher: Oxford Publishing Limited

Are you requesting permission to reuse the cover of the publication? No

Figure number & title	9-3. Vías principales para la sensibilidad del dolor
Page numbers	185
Are you requesting permission to reuse your own work?	No

For Use In Licensee's Publication(s)

usage type	Book, Journal, Magazine or Academic Paper-Thesis / Dissertation
Will your dissertation be placed in an online repository?	Yes
Author	Yolanda Triñanes Pego
Estimated publication date	Junio 2021
Language	Other
Other Language	Spanish
Other Territory	Spain
Title of dissertation/thesis	PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS
University or institution	Universidad de Santiago de Compostela
Unlimited circulation?	No

Rights Granted

Exclusivity:	Non-Exclusive
Format:	Thesis/Dissertation
Language:	English
Territory:	Spain
Duration:	Lifetime of Licensee's edition
Maximum Circulation:	Maximum print circulation: 20 copies

Additional Terms: If at some future date your thesis is published it will be necessary to re-clear this permission. Please also note that if the material to be used is acknowledged to any other source, you will need to clear permission with the rights holder and for any electronic version the © line must appear on the same page as the OUP material and the OUP material should not be included under a Creative Commons license, or any other open-access license allowing onward reuse.

Payment Details

Fee Payable:	£0.00 [+ VAT if applicable]
Payment Terms:	Strictly 30 days from date of Licence

GENERAL TERMS AND CONDITIONS

1. Definitions and Interpretation

1.1 Capitalised words and expressions in these General Terms and Conditions have the meanings given to them in the Licence Cover Sheet.

1.2 In this Licence any references (express or implied) to statutes or provisions are references to those statutes or provisions as amended or re-enacted from time to time. The term **including** will be construed as illustrative, without limiting the sense or scope of the words preceding it. A reference to **in writing** or **written** includes faxes and email. The singular includes the plural and vice versa.

2. Grant of Rights

2.1 Subject to payment by Licensee of the Licence Fee in accordance with paragraph 3 below, Licensor grants to Licensee the non-exclusive right to use the Licensed Material as specified in the Licence Cover Sheet.

2.2 The rights licensed to Licensee under this Licence do not include the right to use any third party copyright material incorporated in the Licensed Material. Licensee should check the Licensed Material carefully and seek permission for the use of any such third party copyright material from the relevant copyright owner(s).

2.3 Unless otherwise stated in the Licence Cover Sheet, the Licensed Material may be:

2.3.1 subjected to minor editing, including for the purposes of creating alternative formats to provide access for a beneficiary person (provided that any such editing does not amount to derogatory treatment); and/or

2.3.2 used for incidental promotional use (such as online retail providers' search facilities).

2.4 Save as expressly permitted in this Licence or as otherwise permitted by law, no use or modification of the Licensed Material may be made by Licensee without Licensor's prior written permission.

3. Payment

3.1 Licensee must pay to Licensor the Licence Fee by means of either credit card or on receipt of an invoice, as selected by Licensee during the licence application process via the PLSclear service.

3.2 If payment is by invoice, Licensee agrees to pay the Licence Fee in full by no later than the payment date specified in the relevant invoice.

4. Copyright Notice and Acknowledgement

4.1 Licensee must ensure that the following notices and acknowledgements are reproduced prominently alongside each reproduction by Licensee of the Licensed Material:

4.1.1 the title and author of the Licensed Material;

4.1.2 the copyright notice included in the Licensed Material; and

4.1.3 the statement "Reproduced with permission of the Licensor through PLSclear."

5. Reversion of Rights

5.1 The rights licensed to Licensee under this Licence will terminate immediately and automatically upon the earliest of the following events to occur:

5.1.1 the Licence Fee not being received by Licensor in full by the payment date specified in the relevant invoice;

5.1.2 the Licensed Material not being used by Licensee within 18 months of the Licence Date;

5.1.3 expiry of the Licence Duration; or

5.1.4 the Maximum Circulation being reached.

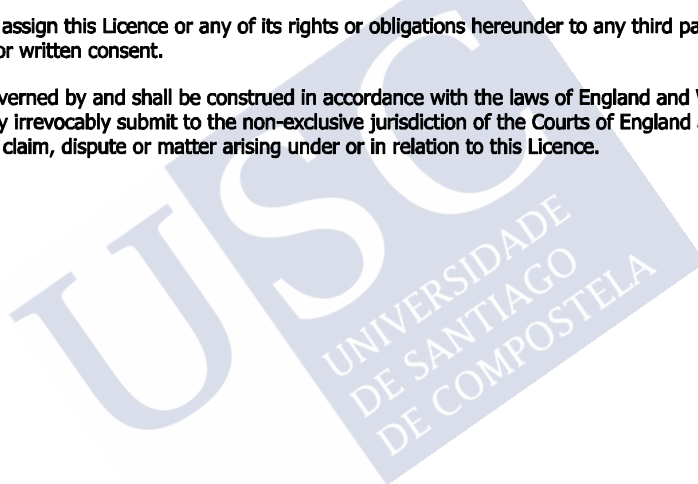
6. Miscellaneous

6.1 By using the Licensed Material, Licensee will be deemed to have accepted all the terms and conditions contained in this Licence.

6.2 This Licence contains the entire understanding and agreement of the parties relating to its subject matter and supersedes in all respects any previous or other existing arrangements, agreements or understandings between the parties whether oral or written in relation to its subject matter.

6.3 Licensee may not assign this Licence or any of its rights or obligations hereunder to any third party without Licensor's prior written consent.

6.4 This Licence is governed by and shall be construed in accordance with the laws of England and Wales and the parties hereby irrevocably submit to the non-exclusive jurisdiction of the Courts of England and Wales as regards any claim, dispute or matter arising under or in relation to this Licence.





Marketplace™

American Society for Clinical Investigation - License Terms and Conditions

This is a License Agreement between Yolanda Trifianes Pego ("You") and American Society for Clinical Investigation ("Publisher") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by American Society for Clinical Investigation, and the CCC terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC.

Order Date	14-May-2021	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order license ID	1118932-1	Publisher	AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION
ISSN	0021-9738	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	The journal of clinical investigation	Country	United States of America
Author/Editor	AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION., Robinson, George Canby	Rightsholder	American Society for Clinical Investigation
Date	01/01/1924	Publication Type	Journal
Language	English		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of images / photos / illustrations	1	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS	Institution name	Universidad de Santiago de Compostela
Instructor name	Yolanda Trifianes	Expected presentation date	2021-06-15

ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	Yolanda Trifianes Pego
-------------------------------	-----	--	------------------------

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Figure 1. Ascending pain pathways in the human brain.	Title of the article/chapter the portion is from	Pain imaging in health and disease--how far have we come?
Editor of portion(s)	J Clin Invest	Author of portion(s)	AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION.; Robinson, George Canby
Volume of serial or monograph	120(11)	Issue, if republishing an article from a serial	N/A
Page or page range of portion	3788-97	Publication date of portion	2021-06-01

CCC Republication 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 rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republishing", 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 Rightsholder 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 Rightsholder. 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 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 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.



**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

May 14, 2021

This Agreement between Mrs. Yolanda Triñanes ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5067591491528
License date	May 14, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuron
Licensed Content Title	Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection
Licensed Content Author	Marwan N. Baliki, A. Vania Apkarian
Licensed Content Date	Aug 5, 2015
Licensed Content Volume	87
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	18
Start Page	474
End Page	491
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations

Number of figures/tables/illustrations 1

Format both print and electronic

Are you the author of this Elsevier article? No

Will you be translating? No

Title PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS

Institution name Univerdad de Santiago de Compostela

Expected presentation date Jun 2021

Portions Figure 1 Descartes's concept of sensation illustrates the pain system.

Mrs. Yolanda Triñanes
Campus Sur

Requestor Location Santiago De Compostela, A Coruña
Spain
Attn: Mrs. Yolanda Triñanes

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. **Acknowledgement:** If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. **Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.**

5. **Altering/Modifying Material: Not Permitted.** However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk [here](#)). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. **Reservation of Rights:** Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. **License Contingent Upon Payment:** While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. **Warranties:** Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. **Indemnity:** You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. Posting licensed content on any Website: The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. For journal authors: the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the

work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.10

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.





**WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

May 14, 2021

This Agreement between Mrs. Yolanda Triñanes ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	5067600246560
License date	May 14, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Current Opinion in Neurology
Licensed Content Title	Predicting transition to chronic pain
Licensed Content Author	A. Apkarian, Marwan Baliki, and Melissa Farmer
Licensed Content Date	Aug 1, 2013
Licensed Content Volume	26
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted	Yes, on a secure website

online?

Portion Figures/tables/illustrations

Number of
figures/tables/illustrations 1

Author of this Wolters
Kluwer article No

Will you be translating? No

Intend to modify/change
the content No

Title PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO
DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN
ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS

Institution name Univerdad de Santiago de Compostela

Expected presentation
date Jun 2021

Portions FIGURE 2 A model regarding brain circuitry involved in the
transition from acute to chronic pain.

Mrs. Yolanda Triñanes
Campus Sur

Requestor Location Santiago De Compostela, A Coruña
Spain
Attn: Mrs. Yolanda Triñanes

Publisher Tax ID EU826013006

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

Wolters Kluwer Health Inc. Terms and Conditions

1. **Duration of License:** Permission is granted for a one time use only. Rights herein do not apply to future reproductions, editions, revisions, or other derivative works. This permission shall be effective as of the date of execution by the parties for the maximum period of 12 months and should be renewed after the term expires.
 - i. When content is to be republished in a book or journal the validity of this agreement should be the life of the book edition or journal issue.
 - ii. When content is licensed for use on a website, internet, intranet, or any publicly accessible site (not including a journal or book), you agree to remove the material from such site after 12 months, or request to renew your permission license
2. **Credit Line:** A credit line must be prominently placed and include: For book content: the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication; For journal content: the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page; If a journal is published by a learned society the credit line must include the details of that society.
3. **Warranties:** The requestor warrants that the material shall not be used in any manner which may be considered derogatory to the title, content, authors of the material, or to Wolters Kluwer Health, Inc.
4. **Indemnity:** You hereby indemnify and hold harmless Wolters Kluwer Health, Inc. and its respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims, costs, proceeding or demands arising out of your unauthorized use of the Licensed Material
5. **Geographical Scope:** Permission granted is non-exclusive and is valid throughout the world in the English language and the languages specified in the license.
6. **Copy of Content:** Wolters Kluwer Health, Inc. cannot supply the requestor with the original artwork, high-resolution images, electronic files or a clean copy of content.
7. **Validity:** Permission is valid if the borrowed material is original to a Wolters Kluwer Health, Inc. imprint (J.B Lippincott, Lippincott-Raven Publishers, Williams & Wilkins, Lea & Febiger, Harwal, Rapid Science, Little Brown & Company, Harper & Row Medical, American Journal of Nursing Co, and Urban & Schwarzenberg - English Language, Raven Press, Paul Hoeber, Springhouse, Ovid), and the Anatomical Chart Company
8. **Third Party Material:** This permission does not apply to content that is credited to publications other than Wolters Kluwer Health, Inc. or its Societies. For images credited to non-Wolters Kluwer Health, Inc. books or journals, you must obtain permission from the source referenced in the figure or table legend or credit line before making any use of the image(s), table(s) or other content.
9. **Adaptations:** Adaptations are protected by copyright. For images that have been adapted, permission must be sought from the rightsholder of the original material and the rightsholder of the adapted material.
10. **Modifications:** Wolters Kluwer Health, Inc. material is not permitted to be modified or adapted without written approval from Wolters Kluwer Health, Inc. with the exception of text size or color. The adaptation should be credited as follows: Adapted with permission from Wolters Kluwer Health, Inc.: [the author(s), title of book, edition, copyright holder, year of publication] or [the author(s), titles of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page].
11. **Full Text Articles:** Republication of full articles in English is prohibited.
12. **Branding and Marketing:** No drug name, trade name, drug logo, or trade logo can be included on the same page as material borrowed from *Diseases of the Colon & Rectum, Plastic Reconstructive Surgery, Obstetrics & Gynecology (The Green Journal), Critical Care Medicine, Pediatric Critical Care Medicine, the American Heart Association publications and the American Academy of Neurology publications.*
13. **Open Access:** Unless you are publishing content under the same Creative Commons license, the following statement must be added when reprinting material in Open Access journals: "The Creative Commons license does not apply to this content. Use of the material in any format is prohibited without written permission from the

publisher, Wolters Kluwer Health, Inc. Please contact permissions@lwj.com for further information."

14. **Translations:** The following disclaimer must appear on all translated copies: Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.
15. **Published Ahead of Print (PAP):** Articles in the PAP stage of publication can be cited using the online publication date and the unique DOI number.
 - i. **Disclaimer:** Articles appearing in the PAP section have been peer-reviewed and accepted for publication in the relevant journal and posted online before print publication. Articles appearing as PAP may contain statements, opinions, and information that have errors in facts, figures, or interpretation. Any final changes in manuscripts will be made at the time of print publication and will be reflected in the final electronic version of the issue. Accordingly, Wolters Kluwer Health, Inc., the editors, authors and their respective employees are not responsible or liable for the use of any such inaccurate or misleading data, opinion or information contained in the articles in this section.
16. **Termination of Contract:** Wolters Kluwer Health, Inc. must be notified within 90 days of the original license date if you opt not to use the requested material.
17. **Waived Permission Fee:** Permission fees that have been waived are not subject to future waivers, including similar requests or renewing a license.
18. **Contingent on payment:** You may exercise these rights licensed immediately upon issuance of the license, however until full payment is received either by the publisher or our authorized vendor, this license is not valid. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of Wolters Kluwer Health, Inc.'s other billing and payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
19. **STM Signatories Only:** Any permission granted for a particular edition will apply to subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and do not involve the separate exploitation of the permitted illustrations or excerpts. Please view: [STM Permissions Guidelines](#)
20. **Warranties and Obligations:** LICENSOR further represents and warrants that, to the best of its knowledge and belief, LICENSEE's contemplated use of the Content as represented to LICENSOR does not infringe any valid rights to any third party.
21. **Breach:** If LICENSEE fails to comply with any provisions of this agreement, LICENSOR may serve written notice of breach of LICENSEE and, unless such breach is fully cured within fifteen (15) days from the receipt of notice by LICENSEE, LICENSOR may thereupon, at its option, serve notice of cancellation on LICENSEE, whereupon this Agreement shall immediately terminate.
22. **Assignment:** License conveyed hereunder by the LICENSOR shall not be assigned or granted in any manner conveyed to any third party by the LICENSEE without the consent in writing to the LICENSOR.
23. **Governing Law:** The laws of The State of New York shall govern interpretation of this Agreement and all rights and liabilities arising hereunder.
24. **Unlawful:** If any provision of this Agreement shall be found unlawful or otherwise legally unenforceable, all other conditions and provisions of this Agreement shall remain in full force and effect.

For Copyright Clearance Center / RightsLink Only:

1. **Service Description for Content Services:** Subject to these terms of use, any terms set forth on the particular order, and payment of the applicable fee, you may make the

following uses of the ordered materials:

- i. **Content Rental:** You may access and view a single electronic copy of the materials ordered for the time period designated at the time the order is placed. Access to the materials will be provided through a dedicated content viewer or other portal, and access will be discontinued upon expiration of the designated time period. An order for Content Rental does not include any rights to print, download, save, create additional copies, to distribute or to reuse in any way the full text or parts of the materials.
- ii. **Content Purchase:** You may access and download a single electronic copy of the materials ordered. Copies will be provided by email or by such other means as publisher may make available from time to time. An order for Content Purchase does not include any rights to create additional copies or to distribute copies of the materials

Other Terms and Conditions:

v1.18

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.





**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

May 14, 2021

This Agreement between Mrs. Yolanda Triñanes ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 5067600476156

License date May 14, 2021

Licensed Content Publisher John Wiley and Sons

Licensed Content Publication Arthritis & Rheumatology

Licensed Content Title The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia

Licensed Content Author Robert P. Sheon, I. Jon Russell, Thomas J. Romano, et al

Licensed Content Date Dec 9, 2005

Licensed Content Volume 33

Licensed Content Issue 2

Licensed Content 13

Pages

Type of use Dissertation/Thesis

Requestor type University/Academic

Format Print and electronic

Portion Figure/table

Number of figures/tables 1

Will you be translating? No

Title PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS

Institution name Univerdad de Santiago de Compostela

Expected presentation date Jun 2021

Portions Figure 3. Tender point locations for the 1990 classification criteria for fibromyalgia

Mrs. Yolanda Triñanes
Campus Sur

Requestor Location Santiago De Compostela, A Coruña
Spain
Attn: Mrs. Yolanda Triñanes

Publisher Tax ID EU826007151

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have

no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. 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

- **NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.**
- **WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.**
- **You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.**
- **IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.**
- **Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.**
- **The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.**
- **This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.**
- **Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.**

- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library
<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.



**SPRINGER NATURE LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

May 14, 2021

This Agreement between Mrs. Yolanda Triñanes ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	5067601128094
License date	May 14, 2021
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Rheumatology
Licensed Content Title	Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment
Licensed Content Author	Piercarlo Sarzi-Puttini et al
Licensed Content Date	Oct 6, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no

Will you be translating? no

Circulation/distribution 30 - 99

Author of this Springer Nature content no

Title PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS

Institution name Univerdad de Santiago de Compostela

Expected presentation date Jun 2021

Portions Fig. 3 | hypothesized interplay between potential pathogenic mechanisms and nociplastic alterations in fibromyalgia.

Mrs. Yolanda Triñanes
Campus Sur

Requestor Location Santiago De Compostela, A Coruña
Spain
Attn: Mrs. Yolanda Triñanes

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

**Springer Nature Customer Service Centre GmbH
Terms and Conditions**

This agreement sets out the terms and conditions of the licence (the **Licence**) between you and **Springer Nature Customer Service Centre GmbH** (the **Licensor**). By clicking 'accept' and completing the transaction for the material (**Licensed Material**), you also confirm your acceptance of these terms and conditions.

1. Grant of License

1. 1. The Licensor grants you a personal, non-exclusive, non-transferable, world-wide licence to reproduce the Licensed Material for the purpose specified in your order only. Licences are granted for the specific use requested in the order and for no other use, subject to the conditions below.

1. 2. The Licensor warrants that it has, to the best of its knowledge, the rights to license reuse of the Licensed Material. However, you should ensure that the material

you are requesting is original to the Licensor and does not carry the copyright of another entity (as credited in the published version).

1. 3. If the credit line on any part of the material you have requested indicates that it was reprinted or adapted with permission from another source, then you should also seek permission from that source to reuse the material.

2. Scope of Licence

2. 1. You may only use the Licensed Content in the manner and to the extent permitted by these Ts&Cs and any applicable laws.

2. 2. A separate licence may be required for any additional use of the Licensed Material, e.g. where a licence has been purchased for print only use, separate permission must be obtained for electronic re-use. Similarly, a licence is only valid in the language selected and does not apply for editions in other languages unless additional translation rights have been granted separately in the licence. Any content owned by third parties are expressly excluded from the licence.

2. 3. Similarly, rights for additional components such as custom editions and derivatives require additional permission and may be subject to an additional fee. Please apply to Journalpermissions@springernature.com/bookpermissions@springernature.com for these rights.

2. 4. Where permission has been granted **free of charge** for material in print, permission may also be granted for any electronic version of that work, provided that the material is incidental to your work as a whole and that the electronic version is essentially equivalent to, or substitutes for, the print version.

2. 5. An alternative scope of licence may apply to signatories of the [STM Permissions Guidelines](#), as amended from time to time.

3. Duration of Licence

3. 1. A licence for is valid from the date of purchase ('Licence Date') at the end of the relevant period in the below table:

Scope of Licence	Duration of Licence
Post on a website	12 months
Presentations	12 months
Books and journals	Lifetime of the edition in the language purchased

4. Acknowledgement

4. 1. The Licensor's permission must be acknowledged next to the Licenced Material in print. In electronic form, this acknowledgement must be visible at the same time as the figures/tables/illustrations or abstract, and must be hyperlinked to the journal/book's homepage. Our required acknowledgement format is in the Appendix below.

5. Restrictions on use

5. 1. Use of the Licensed Material may be permitted for incidental promotional use and minor editing privileges e.g. minor adaptations of single figures, changes of format, colour and/or style where the adaptation is credited as set out in Appendix 1 below. Any other changes including but not limited to, cropping, adapting, omitting material that affect the meaning, intention or moral rights of the author are strictly prohibited.

5. 2. You must not use any Licensed Material as part of any design or trademark.

5. 3. Licensed Material may be used in Open Access Publications (OAP) before publication by Springer Nature, but any Licensed Material must be removed from OAP sites prior to final publication.

6. Ownership of Rights

6. 1. Licensed Material remains the property of either Licensor or the relevant third party and any rights not explicitly granted herein are expressly reserved.

7. Warranty

IN NO EVENT SHALL LICENSOR BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL OR INDIRECT DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.

8. Limitations

8. 1. BOOKS ONLY: Where 'reuse in a dissertation/thesis' has been selected the following terms apply: Print rights of the final author's accepted manuscript (for clarity, NOT the published version) for up to 100 copies, electronic rights for use only on a personal website or institutional repository as defined by the Sherpa guideline (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

8. 2. For content reuse requests that qualify for permission under the [STM Permissions Guidelines](#), which may be updated from time to time, the STM Permissions Guidelines supersede the terms and conditions contained in this licence.

9. Termination and Cancellation

9. 1. Licences will expire after the period shown in Clause 3 (above).

9. 2. Licensee reserves the right to terminate the Licence in the event that payment is not received in full or if there has been a breach of this agreement by you.

Appendix 1 — Acknowledgements:

For Journal Content:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM].)

For Adaptations/Translations:

Adapted/Translated by permission from [the Licensor]: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)

Note: For any republication from the British Journal of Cancer, the following credit line style applies:

Reprinted/adapted/translated by permission from [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: : [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication)

For Advance Online Publication papers:

Reprinted by permission from The [the Licensor]: on behalf of Cancer Research UK: [Journal Publisher (e.g. Nature/Springer/Palgrave)] [JOURNAL NAME] [REFERENCE CITATION (Article name, Author(s) Name), [COPYRIGHT] (year of publication), advance online publication, day month year (doi: 10.1038/sj.[JOURNAL ACRONYM])

For Book content:

Reprinted/adapted by permission from [the Licensor]: [Book Publisher (e.g. Palgrave Macmillan, Springer etc) [Book Title] by [Book author(s)] [COPYRIGHT] (year of publication)

Other Conditions:

Version 1.3

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.



**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

May 14, 2021

This Agreement between Mrs. Yolanda Triñanes ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5067610867363
License date	May 14, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuroscience
Licensed Content Title	Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain
Licensed Content Author	Kathleen A. Sluka, Daniel J. Clauw
Licensed Content Date	Dec 3, 2016
Licensed Content Volume	338
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	16
Start Page	114
End Page	129
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations

Number of figures/tables/illustrations 1

Format both print and electronic

Are you the author of this Elsevier article? No

Will you be translating? No

Title PROCESAMIENTO CEREBRAL DE ESTÍMULOS NO DOLOROSOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO MEDIANTE POTENCIALES EVOCADOS

Institution name Univerdad de Santiago de Compostela

Expected presentation date Jun 2021

Portions Figure 1 This is the first fMRI study in fibromyalgia.

Mrs. Yolanda Triñanes
Campus Sur

Requestor Location Santiago De Compostela, A Coruña
Spain
Attn: Mrs. Yolanda Triñanes

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk [here](#)). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. Translation: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. Posting licensed content on any Website: The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. For journal authors: the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the

work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.10

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.



BIBLIOGRAFÍA

- Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Buskila, D., Shir, Y., Sommer, C., & Häuser, W. (2013). Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 485272. doi:10.1155/2013/485272
- Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008). Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine*, 75(3), 273-279. doi:10.1016/j.jbspin.2007.09.010
- Adler, L. E., Pachtman, E., Franks, R. D., Pecevic, M., Waldo, M. C., & Freedman, R. (1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 17(6), 639-654.
- Alanoğlu, E., Ulaş, U. H., Ozdağ, F., Odabaşı, Z., Cakçi, A., & Vural, O. (2005). Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*, 25(5), 345-349. doi:10.1007/s00296-004-0443-3
- Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*, 104(20), 771-776.
- Ambrosini, A., De Pasqua, V., Afra, J., Sandor, P. S., & Schoenen, J. (2001). Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neuroscience letters*, 306(1-2), 132-134. doi:10.1016/s0304-3940(01)01871-7
- Ambrosini, A., Rossi, P., De Pasqua, V., Pierelli, F., & Schoenen, J. (2003). Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*, 126(Pt 9), 2009-2015. doi:10.1093/brain/awg206
- Aparicio, V. A., Carbonell-Baeza, A., Ortega, F. B., Estevez, F., Ruiz, J. R., & Delgado-Fernández, M. (2011). Usefulness of tenderness to characterise fibromyalgia severity in women. *Clinical and experimental rheumatology*, 29(6 Suppl 69), S28-33.
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Farmer, M. A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Current opinion in neurology*, 26(4), 360-367. doi:10.1097/WCO.0b013e32836336ad
- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Geha, P. Y. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Progress in neurobiology*, 87(2), 81-97. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.018
- 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 (London, England)*, 9(4), 463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001

- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, *152*(3 Suppl), S49-S64. doi:10.1016/j.pain.2010.11.010
- Apkarian, A. V., & Reckziegel, D. (2019). Peripheral and central viewpoints of chronic pain, and translational implications. *Neuroscience letters*, *702*, 3-5. doi:10.1016/j.neulet.2018.11.040
- Arendt-Nielsen, L., Morlion, B., Perrot, S., Dahan, A., Dickenson, A., Kress, H. G., . . . Mohr Drewes, A. (2018). Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *European journal of pain (London, England)*, *22*(2), 216-241. doi:10.1002/ejp.1140
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., . . . Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *20*(6), 611-628. doi:10.1016/j.jpain.2018.10.008
- Asmundson, G. J., Wright, K. D., & Hadjistavropoulos, H. D. (2005). Hypervigilance and attentional fixedness in chronic musculoskeletal pain: consistency of findings across modified stroop and dot-probe tasks. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *6*(8), 497-506. doi:10.1016/j.jpain.2005.02.012
- Atagun, M. I., Drukker, M., Hall, M. H., Altun, I. K., Tatli, S. Z., Guloksuz, S., . . . van Amelsvoort, T. (2020). Meta-analysis of auditory P50 sensory gating in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, *300*, 111078. doi:10.1016/j.psychresns.2020.111078
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res*, *38*(1), 33-40. doi:10.1016/0022-3999(94)90006-x
- Bak, N., Rostrup, E., Larsson, H. B., Glenthøj, B. Y., & Oranje, B. (2014). Concurrent functional magnetic resonance imaging and electroencephalography assessment of sensory gating in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, *35*(8), 3578-3587. doi:10.1002/hbm.22422
- Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2015). Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*, *87*(3), 474-491. doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005
- Bardin, L. (2011). The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol*, *22*(5-6), 390-404. doi:10.1097/FBP.0b013e328349aae4
- Baumgarten, H. G., & Grozdanovic, Z. (1998). Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*(35), 13-20.
- Beauducel, A., Debener, S., Brocke, B., & Kayser, J. (2000). On the reliability of augmenting/reducing: Peak amplitudes and principal component analysis of auditory evoked potentials. *Journal of Psychophysiology*, *14*(4), 226-240. doi:10.1027/0269-8803.14.4.226

- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.*, 8, 77-100.
- 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. doi:10.1080/13803395.2017.1422699
- Bernat, E., Bunce, S., & Shevrin, H. (2001). Event-related brain potentials differentiate positive and negative mood adjectives during both supraliminal and subliminal visual processing. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 42(1), 11-34. doi:10.1016/s0167-8760(01)00133-7
- Bingel, U., & Tracey, I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 23, 371-380. doi:10.1152/physiol.00024.2008
- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M., . . . Ackenheil, M. (1999). The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis*, 6(5), 433-439. doi:10.1006/nbdi.1999.0262
- Boomershine, C. S. (2012). A comprehensive evaluation of standardized assessment tools in the diagnosis of fibromyalgia and in the assessment of fibromyalgia severity. *Pain Res Treat*, 2012, 653714. doi:10.1155/2012/653714
- Boonen, A., van den Heuvel, R., van Tubergen, A., Goossens, M., Severens, J. L., van der Heijde, D., & van der Linden, S. (2005). Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(3), 396-402. doi:10.1136/ard.2003.019711
- Borg, C., Emond, F. C., Colson, D., Laurent, B., & Michael, G. A. (2015). Attentional focus on subjective interoceptive experience in patients with fibromyalgia. *Brain Cogn*, 101, 35-43. doi:10.1016/j.bandc.2015.10.002
- Boutros, N. N., & Belger, A. (1999). Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry*, 45(7), 917-922. doi:10.1016/s0006-3223(98)00253-4
- Boutros, N. N., Belger, A., Campbell, D., D'Souza, C., & Krystal, J. (1999). Comparison of four components of sensory gating in schizophrenia and normal subjects: a preliminary report. *Psychiatry Res*, 88(2), 119-130. doi:10.1016/s0165-1781(99)00074-8
- Boutros, N. N., Gjini, K., Eickhoff, S. B., Urbach, H., & Pflieger, M. E. (2013). Mapping repetition suppression of the P50 evoked response to the human cerebral cortex. *Clin Neurophysiol*, 124(4), 675-685. doi:10.1016/j.clinph.2012.10.007
- Boutros, N. N., Korzyukov, O., Jansen, B., Feingold, A., & Bell, M. (2004). Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. *Psychiatry Res*, 126(3), 203-215. doi:10.1016/j.psychres.2004.01.007

- Bradley, M. M., & Keil, A. (2012). Event-Related Potentials (ERPs). In V. S. Ramachandran (Ed.), *Encyclopedia of Human Behavior (Second Edition)* (pp. 79-85). San Diego: Academic Press.
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1), 49-59. doi:10.1016/0005-7916(94)90063-9
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)*, 10(4), 287-333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Broadbent, P., Lioffi, C., & Schoth, D. E. (2020). Attentional bias to somatosensory stimuli in chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000002040
- Brocke, B., Beauducel, A., John, R., Debener, S., & Heilemann, H. (2000). Sensation seeking and affective disorders: characteristics in the intensity dependence of acoustic evoked potentials. *Neuropsychobiology*, 41(1), 24-30. doi:10.1159/000026629
- Buchsbaum, M. S., & Silverman, J. (1968). Stimulus intensity and the cortical evoked response. *Psychosomatic Medicine*, XXX(1), 12-22.
- 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.
- Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*, 44(2), 502-508. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.008
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*, 149(10), 441-448. doi:10.1016/j.medcli.2017.06.008
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 44(1), 68-75. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.01.001
- Calandre, E. P., Garcia-Carrillo, J., Garcia-Leiva, J. M., Rico-Villademoros, F., Molina-Barea, R., & Rodriguez-Lopez, C. M. (2011). Subgrouping patients with fibromyalgia according to the results of the Fibromyalgia Impact Questionnaire: a replication study. *Rheumatology international*, 31(12), 1555-1559. doi:10.1007/s00296-010-1521-3

- Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F., & Slim, M. (2018). Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: a narrative review. *Rheumatology international*, *38*(4), 537-548. doi:10.1007/s00296-017-3909-9
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*, *243*(3), 213-221. doi:10.1177/1535370217750088
- Carleton, R. N., Asmundson, G. J. G., Korol, S. L., LeBouthillier, D. M., Hozempa, K., Katz, J. D., . . . Crombez, G. (2020). Evaluating the efficacy of an attention modification program for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, *161*(3), 584-594. doi:10.1097/j.pain.0000000000001746
- Carretié, L. (2001). Psicofisiología. Editorial Pirámide. Madrid. ISBN: 9788436816181.
- Carretié, L., Martín-Loeches, M., Hinojosa, J. A., & Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *J Cogn Neurosci*, *13*(8), 1109-1128. doi:10.1162/089892901753294400
- Carrillo-de-la-Peña, M. T. (1999). Effects of intensity and order of stimuli presentation on AEPs: an analysis of the consistency of EP augmenting/reducing in the auditory modality. *Clin Neurophysiol*, *110*(5), 924-932. doi:10.1016/s1388-2457(99)00041-3
- Carrillo-de-la-Peña, M. T., Vallet, M., Pérez, M. I., & Gómez-Perretta, C. (2006). Intensity dependence of auditory-evoked cortical potentials in fibromyalgia patients: a test of the generalized hypervigilance hypothesis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *7*(7), 480-487. doi:10.1016/j.jpain.2006.01.452
- Ceko, M., Bushnell, M. C., & Gracely, R. H. (2012). Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat*, *2012*, 585419. doi:10.1155/2012/585419
- Chang, W. P., Gavin, W. J., & Davies, P. L. (2012). Bandpass filter settings differentially affect measurement of P50 sensory gating in children and adults. *Clin Neurophysiol*, *123*(11), 2264-2272. doi:10.1016/j.clinph.2012.03.019
- Chien, Y. L., Hsieh, M. H., & Gau, S. S. (2019). P50-N100-P200 sensory gating deficits in adolescents and young adults with autism spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *95*, 109683. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.109683
- Choi, W., Lim, M., Kim, J. S., & Chung, C. K. (2016). Habituation deficit of auditory N100m in patients with fibromyalgia. *European journal of pain (London, England)*, *20*(10), 1634-1643. doi:10.1002/ejp.883
- Choi, W., Lim, M., Kim, J. S., Kim, D. J., & Chung, C. K. (2015). Impaired pre-attentive auditory processing in fibromyalgia: A mismatch negativity (MMN) study. *Clin Neurophysiol*, *126*(7), 1310-1318. doi:10.1016/j.clinph.2014.10.012
- 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*, 102-102. doi:10.1186/1472-6963-10-102

- Citron, F. M. (2012). Neural correlates of written emotion word processing: a review of recent electrophysiological and hemodynamic neuroimaging studies. *Brain Lang*, *122*(3), 211-226. doi:10.1016/j.bandl.2011.12.007
- Clauw, D. J. (2001). Elusive syndromes: treating the biologic basis of fibromyalgia and related syndromes. *Cleve Clin J Med*, *68*(10), 830, 832-834. doi:10.3949/ccjm.68.10.830
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, *311*(15), 1547-1555. doi:10.1001/jama.2014.3266
- Clauw, D. J., & Crofford, L. J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *17*(4), 685-701. doi:10.1016/s1521-6942(03)00035-4
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends Neurosci*, *40*(4), 208-218. doi:10.1016/j.tins.2017.02.004
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, *24*(4), 385-396.
- Creed, F. (2020). A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. *Pain*, *161*(6), 1169-1176. doi:10.1097/j.pain.0000000000001819
- Crofford, L. J. (2012). Fibromyalgia. In D. L. Longo, D. L. Kasper, J. L. Jameson, A. S. Fauci, S. L. Hauser, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison. Principios de Medicina Interna, 18e*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- Crombez, G., Damme, S. V., & Eccleston, C. (2007). Hypervigilance and Attention to Pain. In R. F. Schmidt & W. D. Willis (Eds.), *Encyclopedia of Pain* (pp. 929-931). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Crombez, G., Eccleston, C., Van den Broeck, A., Goubert, L., & Van Houdenhove, B. (2004). Hypervigilance to pain in fibromyalgia: the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clin J Pain*, *20*(2), 98-102. doi:10.1097/00002508-200403000-00006
- 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 (London, England)*, *4*(1), 37-44. doi:10.1053/eujp.1999.0149
- Crombez, G., Van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain*, *116*(1-2), 4-7. doi:10.1016/j.pain.2005.03.035
- Crombez, G., Van Ryckeghem, D. M., Eccleston, C., & Van Damme, S. (2013). Attentional bias to pain-related information: a meta-analysis. *Pain*, *154*(4), 497-510. doi:10.1016/j.pain.2012.11.013

- Cromwell, H. C., & Atchley, R. M. (2015). Influence of emotional states on inhibitory gating: animals models to clinical neurophysiology. *Behav Brain Res*, 276, 67-75. doi:10.1016/j.bbr.2014.05.028
- Dadabhoy, D., Crofford, L. J., Spaeth, M., Russell, I. J., & Clauw, D. J. (2008). Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 10(4), 211. doi:10.1186/ar2443
- Davis, C. J., & Perea, M. (2005). BuscaPalabras: a program for deriving orthographic and phonological neighborhood statistics and other psycholinguistic indices in Spanish. *Behav Res Methods*, 37(4), 665-671. doi:10.3758/bf03192738
- de Souza, J. B., Goffaux, P., Julien, N., Potvin, S., Charest, J., & Marchand, S. (2009). Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatology international*, 29(5), 509-515. doi:10.1007/s00296-008-0722-5
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J., & Marchand, S. (2009). The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms. *Clin J Pain*, 25(2), 123-127. doi:10.1097/AJP.0b013e318183cfa4
- de Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., . . . Livrea, P. (2011). Laser-evoked potentials habituation in fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 12(1), 116-124. doi:10.1016/j.jpain.2010.06.004
- Dear, B. F., Sharpe, L., Nicholas, M. K., & Refshauge, K. (2011). Pain-related attentional biases: the importance of the personal relevance and ecological validity of stimuli. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 12(6), 625-632. doi:10.1016/j.jpain.2010.11.010
- Di Tella, M., & Castelli, L. (2013). Alexithymia and fibromyalgia: clinical evidence. *Frontiers in psychology*, 4, 909. doi:10.3389/fpsyg.2013.00909
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0116542
- Diers, M., Koeppe, C., Yilmaz, P., Thieme, K., Markela-Lerenc, J., Schiltenswolf, M., . . . Flor, H. (2008). Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Clin Neurophysiol*, 25(3), 153-160. doi:10.1097/WNP.0b013e31817759c5
- Duschek, S., Werner, N. S., Limbert, N., Winkelmann, A., & Montoya, P. (2014). Attentional bias toward negative information in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain Med*, 15(4), 603-612. doi:10.1111/pme.12360

- Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychological bulletin*, *125*(3), 356-366. doi:10.1037/0033-2909.125.3.356
- Fayaz, A., Croft, P., Langford, R. M., Donaldson, L. J., & Jones, G. T. (2016). Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*, *6*(6), e010364. doi:10.1136/bmjopen-2015-010364
- Fernandes, C., Pidal-Miranda, M., Samartin-Veiga, N., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. *Pain*, *160*(12), 2679-2690. doi:10.1097/j.pain.0000000000001664
- Filligim, R. B., Bruehl, S., Dworkin, R. H., Dworkin, S. F., Loeser, J. D., Turk, D. C., . . . Wesselmann, U. (2014). The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *15*(3), 241-249. doi:10.1016/j.jpain.2014.01.004
- Fischler, I., & Bradley, M. (2006). Event-related potential studies of language and emotion: words, phrases, and task effects. *Prog Brain Res*, *156*, 185-203. doi:10.1016/s0079-6123(06)56009-1
- Fontanini, A., & Katz, D. B. (2008). Behavioral states, network states, and sensory response variability. *Journal of neurophysiology*, *100*(3), 1160-1168. doi:10.1152/jn.90592.2008
- Freedman, R., Adler, L. E., Nagamoto, H. T., & Waldo, M. C. (1998). Selection of digital filtering parameters and P50 amplitude. *Biol Psychiatry*, *43*(12), 921-922. doi:10.1016/s0006-3223(98)00119-x
- Frühholz, S., Jellinghaus, A., & Herrmann, M. (2011). Time course of implicit processing and explicit processing of emotional faces and emotional words. *Biol Psychol*, *87*(2), 265-274. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.03.008
- Galvez-Sánchez, C. M., & Reyes del Paso, G. A. (2020). Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of clinical medicine*, *9*(4), 1219. doi:10.3390/jcm9041219
- García Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradiel, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). [Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc)*, *131*(13), 487-492. doi:10.1157/13127277
- Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological bulletin*, *133*(4), 581-624. doi:10.1037/0033-2909.133.4.581
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *27*(8), 729-737. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.11.008
- Geenen, R., van Ooijen-van der Linden, L., Lumley, M. A., Bijlsma, J. W., & van Middendorp, H. (2012). The match-mismatch model of emotion processing styles and emotion

- regulation strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 72(1), 45-50. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.09.004
- 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 : official journal of the American Pain Society*, 9(5), 417-422. doi:10.1016/j.jpain.2007.12.006
- Ghisolfi, E. S., Heldt, E., Zanardo, A. P., Strimitzer, I. M., Jr., Prokopiuk, A. S., Becker, J., . . . Lara, D. R. (2006). P50 sensory gating in panic disorder. *J Psychiatr Res*, 40(6), 535-540. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.02.006
- Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, M. M., Helme, R. D., & Granges, G. (1994). Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 58(2), 185-193. doi:10.1016/0304-3959(94)90198-8
- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X., . . . Clauw, D. J. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis and rheumatism*, 48(10), 2916-2922. doi:10.1002/art.11272
- Gilbert, C. D., & Sigman, M. (2007). Brain states: top-down influences in sensory processing. *Neuron*, 54(5), 677-696. doi:10.1016/j.neuron.2007.05.019
- Gill, H., Perez, C. D., Gill, B., El-Halabi, S., Lee, Y., Lipsitz, O., . . . Rosenblat, J. D. (2020). The Prevalence of Suicidal Behaviour in Fibromyalgia Patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 110078. doi:https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110078
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am*, 35(2), 299-311. doi:10.1016/j.rdc.2009.06.002
- Goldenberg, D. L. (2019). Diagnosing Fibromyalgia as a Disease, an Illness, a State, or a Trait? *Arthritis care & research*, 71(3), 334-336. doi:10.1002/acr.23727
- Gómez-Perretta, C., Triñanes, Y., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2016). Evaluation of the accuracy of several symptoms and domains in distinguishing patients diagnosed with fibromyalgia from healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*, 34(2 Suppl 96), S14-25.
- 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 : official journal of the American Pain Society*, 14(7), 709-719. doi:10.1016/j.jpain.2013.01.775
- González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Zurrón, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2014). Brain processing of task-relevant and task-irrelevant emotional words: an ERP study. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 14(3), 939-950. doi:10.3758/s13415-013-0247-6

- González, J. L., Mercado, F., Barjola, P., Carretero, I., López-López, A., Bullones, M. A., . . . Alonso, M. (2010). Generalized hypervigilance in fibromyalgia patients: an experimental analysis with the emotional Stroop paradigm. *J Psychosom Res*, *69*(3), 279-287. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.05.002
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, *46*(5), 1333-1343. doi:10.1002/art.10225
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *55*(4), 468-484. doi:10.1016/0013-4694(83)90135-9
- Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2010). Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*, *6*(10), 599-606. doi:10.1038/nrrheum.2010.107
- Graven-Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., . . . Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, *85*(3), 483-491. doi:10.1016/s0304-3959(99)00308-5
- Grunwald, T., Boutros, N. N., Pezer, N., von Oertzen, J., Fernández, G., Schaller, C., & Elger, C. E. (2003). Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry*, *53*(6), 511-519. doi:10.1016/s0006-3223(02)01673-6
- Guo, Y., Wang, Y., Sun, Y., & Wang, J.-Y. (2016). A Brain Signature to Differentiate Acute and Chronic Pain in Rats. *Frontiers in computational neuroscience*, *10*, 41-41. doi:10.3389/fncom.2016.00041
- Gursoy, S. (2002). Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*, *21*(3), 194-197. doi:10.1007/s10067-002-8284-5
- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., . . . Treede, R. D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, *152*(1), 14-27. doi:10.1016/j.pain.2010.07.031
- Hackshaw, K. V. (2021). The Search for Biomarkers in Fibromyalgia. *Diagnostics (Basel)*, *11*(2). doi:10.3390/diagnostics11020156
- Haggman, S. P., Sharpe, L. A., Nicholas, M. K., & Refshauge, K. M. (2010). Attentional biases toward sensory pain words in acute and chronic pain patients. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *11*(11), 1136-1145. doi:10.1016/j.jpain.2010.02.017
- Hajcak, G., Klawohn, J., & Meyer, A. (2019). The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology. *Annu Rev Clin Psychol*, *15*, 71-95. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050718-095457

- Harth, M., & Nielson, W. R. (2007). The fibromyalgia tender points: use them or lose them? A brief review of the controversy. *The Journal of rheumatology*, *34*(5), 914-922.
- Hashmi, J. A., Baliki, M. N., Huang, L., Baria, A. T., Torbey, S., Hermann, K. M., . . . Apkarian, A. V. (2013). Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*, *136*(Pt 9), 2751-2768. doi:10.1093/brain/awt211
- Hassett, A. L., Simonelli, L. E., Radvanski, D. C., Buyske, S., Savage, S. V., & Sigal, L. H. (2008). The relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, *59*(6), 833-840. doi:10.1002/art.23708
- Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature reviews. Disease primers*, *1*, 15022-15022. doi:10.1038/nrdp.2015.22
- Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M.-A. (2019). Fibromyalgia syndrome: under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and experimental rheumatology*, *37 Suppl 116*(1), 90-97.
- Hegerl, U., & Juckel, G. (1993). Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry*, *33*(3), 173-187. doi:10.1016/0006-3223(93)90137-3
- Hegerl, U., & Juckel, G. (2000). Identifying psychiatric patients with serotonergic dysfunctions by event-related potentials. *World J Biol Psychiatry*, *1*(2), 112-118. doi:10.3109/15622970009150574
- 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. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
- Helfrich, R. F., & Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. *Handb Clin Neurol*, *160*, 543-558. doi:10.1016/b978-0-444-64032-1.00036-9
- Hetrick, W. P., Sandman, C. A., Bunney, W. E., Jr., Jin, Y., Potkin, S. G., & White, M. H. (1996). Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry*, *39*(1), 51-58. doi:10.1016/0006-3223(95)00067-4
- Hilbert, K., Lueken, U., & Beesdo-Baum, K. (2014). Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: a systematic review. *J Affect Disord*, *158*, 114-126. doi:10.1016/j.jad.2014.01.022
- Hillyard, S. A., Teder-Sälejärvi, W. A., & Münte, T. F. (1998). Temporal dynamics of early perceptual processing. *Curr Opin Neurobiol*, *8*(2), 202-210. doi:10.1016/s0959-4388(98)80141-4

- Hinojosa, J. A., Méndez-Bértolo, C., & Pozo, M. A. (2010). Looking at emotional words is not the same as reading emotional words: Behavioral and neural correlates. *Psychophysiology*, *47*(4), 748-757. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.00982.x
- Hollins, M., Harper, D., Gallagher, S., Owings, E. W., Lim, P. F., Miller, V., . . . Maixner, W. (2009). Perceived intensity and unpleasantness of cutaneous and auditory stimuli: an evaluation of the generalized hypervigilance hypothesis. *Pain*, *141*(3), 215-221. doi:10.1016/j.pain.2008.10.003
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*, *205*(1), 1-12. doi:10.1007/s00221-010-2340-1
- Imbir, K. K., Spustek, T., Duda, J., Bernatowicz, G., & Żygierewicz, J. (2017). N450 and LPC Event-Related Potential Correlates of an Emotional Stroop Task with Words Differing in Valence and Emotional Origin. *Frontiers in psychology*, *8*, 880-880. doi:10.3389/fpsyg.2017.00880
- International Association for the Study of Pain. (1994). IASP Terminology. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>.
- International Association for the Study of Pain. (2012). Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised). Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Retrieved from <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
- Ito, T. A., Larsen, J. T., Smith, N. K., & Cacioppo, J. T. (1998). Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol*, *75*(4), 887-900. doi:10.1037//0022-3514.75.4.887
- Johnston, V. S., Miller, D. R., & Burleson, M. H. (1986). Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance. *Psychophysiology*, *23*(6), 684-694. doi:10.1111/j.1469-8986.1986.tb00694.x
- Jooper, R., Schmitz, N., Annable, L., & Boksa, P. (2012). Publication bias: what are the challenges and can they be overcome? *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, *37*(3), 149-152. doi:10.1503/jpn.120065
- Juckel, G., Gallinat, J., Riedel, M., Sokullu, S., Schulz, C., Möller, H. J., . . . Hegerl, U. (2003). Serotonergic dysfunction in schizophrenia assessed by the loudness dependence measure of primary auditory cortex evoked activity. *Schizophr Res*, *64*(2-3), 115-124. doi:10.1016/s0920-9964(03)00016-1
- Juckel, G., Pogarell, O., Augustin, H., Mulert, C., Müller-Siecheneder, F., Frodl, T., . . . Hegerl, U. (2007). Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, *68*(8), 1206-1212. doi:10.4088/jcp.v68n0806

- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain, 114*(1-2), 295-302. doi:10.1016/j.pain.2004.12.032
- Julius, D., & McCleskey, E. W. (2007). Capítulo 2 - Propiedades celulares y moleculares de las neuronas aferentes primarias. In S. B. McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall y Melzack. Tratado del Dolor (Quinta Edición)* (pp. 35-48). Madrid: Elsevier España.
- Kakigi, R., Inui, K., & Tamura, Y. (2005). Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol, 116*(4), 743-763. doi:10.1016/j.clinph.2004.11.016
- Karl, A., Malta, L. S., & Maercker, A. (2006). Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol, 71*(2), 123-147. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.03.004
- Keller, D., de Gracia, M., & Cladellas, R. (2011). [Subtypes of patients with fibromyalgia, psychopathological characteristics and quality of life]. *Actas Esp Psiquiatr, 39*(5), 273-279.
- Kennedy, J., Roll, J. M., Schraudner, T., Murphy, S., & McPherson, S. (2014). Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society, 15*(10), 979-984. doi:10.1016/j.jpain.2014.05.009
- Knorrning, L. (1975). The experience of pain in depressed patients. A clinical and experimental study. *Neuropsychobiology, 1*(3), 155-165. doi:10.1159/000117488
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J.-A., Rice, A. S. C., . . . Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain, 157*(7), 1382-1386. doi:10.1097/j.pain.0000000000000507
- Kosek, E., Ekholm, J., & Hansson, P. (1996). Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain, 68*(2-3), 375-383. doi:10.1016/s0304-3959(96)03188-0
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. *Biol Psychiatry, 44*(12), 1248-1263. doi:10.1016/s0006-3223(98)00275-3
- Lang, S. F., Nelson, C. A., & Collins, P. F. (1990). Event-related potentials to emotional and neutral stimuli. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 12*(6), 946-958. doi:10.1080/01688639008401033
- Lautenbacher, S., & Rollman, G. B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain, 13*(3), 189-196. doi:10.1097/00002508-199709000-00003
- Leadley, R. M., Armstrong, N., Lee, Y. C., Allen, A., & Kleijnen, J. (2012). Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy, 26*(4), 310-325. doi:10.3109/15360288.2012.736933

- Lee, B. H., Park, Y. M., Lee, S. H., & Shim, M. (2015). Prediction of long-term treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) using scalp and source loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) analysis in patients with major depressive disorder. *Int J Mol Sci*, *16*(3), 6251-6265. doi:10.3390/ijms16036251
- 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. doi:10.1016/j.pneurobio.2010.10.005
- Lenoir, D., Willaert, W., Coppieters, I., Malfliet, A., Ickmans, K., Nijs, J., . . . Cagnie, B. (2020). Electroencephalography During Nociceptive Stimulation in Chronic Pain Patients: A Systematic Review. *Pain Med*. doi:10.1093/pm/pnaa131
- Lioffi, C. (2012). Attentional biases in chronic pain: do they exist and does it really matter? *Pain*, *153*(1), 9-10. doi:10.1016/j.pain.2011.10.013
- Lioffi, C., & Howard, R. F. (2016). Pediatric Chronic Pain: Biopsychosocial Assessment and Formulation. *Pediatrics*, *138*(5). doi:10.1542/peds.2016-0331
- Loeser, J. D., & Treede, R. D. (2008). The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, *137*(3), 473-477. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025
- Loevinger, B. L., Shirtcliff, E. A., Muller, D., Alonso, C., & Coe, C. L. (2012). Delineating psychological and biomedical profiles in a heterogeneous fibromyalgia population using cluster analysis. *Clin Rheumatol*, *31*(4), 677-685. doi:10.1007/s10067-011-1912-1
- López-Solà, M., Pujol, J., Wager, T. D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., Garcia-Blanco, S., . . . Deus, J. (2014). Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol*, *66*(11), 3200-3209. doi:10.1002/art.38781
- Lorenz, J. (1998). Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol*, *57 Suppl 2*, 19-22. doi:10.1007/s003930050228
- Lorenz, J., Grasedyck, K., & Bromm, B. (1996). Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *100*(2), 165-168. doi:10.1016/0013-4694(95)00259-6
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., . . . Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, *76*(2), 318-328. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724
- Macía, J. A., & Royuela, A. (1996). The Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Infor Psiquiatr*, *42* (146).
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol*, *95*(1), 15-20. doi:10.1037//0021-843x.95.1.15

- Makeig, S., Bell, A. J., Jung, T. P., & Sejnowski, T. J. (1996). Independent component analysis of electroencephalographic data. *Adv Neural Inf Process Syst*, 145-151
- Malfliet, A., Coppieters, I., Van Wilgen, P., Kregel, J., De Pauw, R., Dolphens, M., & Ickmans, K. (2017). Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *European journal of pain (London, England)*, 21(5), 769-786. doi:10.1002/ejp.1003
- Mangun, G. R., & Hillyard, S. A. (1995). *Mechanisms and Models of Selective Attention*. Oxford University Press, Oxford.
- Martin, S. L., Power, A., Boyle, Y., Anderson, I. M., Silverdale, M. A., & Jones, A. K. P. (2017). 5-HT modulation of pain perception in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 234(19), 2929-2939. doi:10.1007/s00213-017-4686-6
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., & Group, E. S. (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 and experimental rheumatology*, 26(4), 519-526.
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 137(1), 7-15. doi:10.1016/j.pain.2008.02.034
- McBeth J, J. K. (2007). Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(3), 403-425.
- McDermid, A. J., Rollman, G. B., & McCain, G. A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain*, 66(2-3), 133-144. doi:10.1016/0304-3959(96)03059-x
- Mease, P., Arnold, L. M., Bennett, R., Boonen, A., Buskila, D., Carville, S., . . . Crofford, L. (2007). Fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*, 34(6), 1415-1425.
- Mease, P., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., . . . Williams, D. A. (2009). Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *The Journal of rheumatology*, 36(10), 2318-2329. doi:10.3899/jrheum.090367
- Mease, P., Clauw, D. J., Arnold, L. M., Goldenberg, D. L., Witter, J., Williams, D. A., . . . Crofford, L. J. (2005). Fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*, 32(11), 2270-2277.
- Mease, P., Clauw, D. J., Christensen, R., Crofford, L. J., Gendreau, R. M., Martin, S. A., . . . Arnold, L. M. (2011). Toward development of a fibromyalgia responder index and disease activity score: OMERACT module update. *The Journal of rheumatology*, 38(7), 1487-1495. doi:10.3899/jrheum.110277
- 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 : official journal of the International Organization of Psychophysiology, 88(2), 182-192. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.03.017

- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain* (2nd ed.). Seattle.
- Metzger, L. J., Orr, S. P., Lasko, N. B., McNally, R. J., & Pitman, R. K. (1997). Seeking the source of emotional Stroop interference effects in PTSD: a study of P3s to traumatic words. *Integr Physiol Behav Sci*, 32(1), 43-51. doi:10.1007/bf02688612
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in neurobiology*, 57(1), 1-164. doi:10.1016/s0301-0082(98)00048-3
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, 66(6), 355-474. doi:10.1016/s0301-0082(02)00009-6
- Milovan, D. L., Baribeau, J., Roth, R. M., & Stip, E. (2004). ERP study of pre-attentive auditory processing in treatment-refractory schizophrenia. *Brain Cogn*, 55(2), 355-357. doi:10.1016/j.bandc.2004.02.045
- Monterde, S., Salvat, I., Montull, S., & Fernández-Ballart, J. (2004). Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev. Esp. Reumatol*, 31, 507-513
- Montoya, P., Pauli, P., Batra, A., & Wiedemann, G. (2005). Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *European journal of pain (London, England)*, 9(3), 293-303. doi:10.1016/j.ejpain.2004.07.012
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 54(6), 1995-2003. doi:10.1002/art.21910
- Moura, G. S. (2012). *Modulación sensorial del potencial evocado auditivo P50: paradigmas de estudio y fiabilidad del fenómeno*. Univerdade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela.
- Moura, G. S., Triñanes-Pego, Y., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2010). Effects of stimuli intensity and frequency on auditory p50 and n100 sensory gating. *Adv Exp Med Biol*, 657, 5-17. doi:10.1007/978-0-387-79100-5_1
- Nathan, P. J., Segrave, R., Phan, K. L., O'Neill, B., & Croft, R. J. (2006). Direct evidence that acutely enhancing serotonin with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram modulates the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) marker of central serotonin function. *Hum Psychopharmacol*, 21(1), 47-52. doi:10.1002/hup.740
- Neblett, R. (2018). The Central Sensitization Inventory: A user's manual. *J Appl Behav Res*, 23(2), e12123.

- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., . . . Pain, I. T. f. t. C. o. C. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*, *160*(1), 28-37. doi:10.1097/j.pain.0000000000001390
- Nijs, J., Torres-Cueco, R., van Wilgen, C. P., Girbes, E. L., Struyf, F., Roussel, N., . . . Meeus, M. (2014). Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain physician*, *17*(5), 447-457.
- O'Brien, A. T., Deitos, A., Triñanes Pego, Y., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *19*(8), 819-836. doi:10.1016/j.jpain.2018.01.010
- Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P., & Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and rheumatism*, *42*(11), 2482-2488. doi:10.1002/1529-0131(199911)42:11<2482::aid-anr27>3.0.co;2-b
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Ozgoçmen, S., Yoldas, T., Kamanli, A., Yildizhan, H., Yigiter, R., & Ardicoglu, O. (2003). Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, *62*(6), 551-555. doi:10.1136/ard.62.6.551
- Park, Y. M., Kim, D. W., Kim, S., Im, C. H., & Lee, S. H. (2011). The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as a predictor of the response to escitalopram in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, *213*(2-3), 625-632. doi:10.1007/s00213-010-2061-y
- Park, Y. M., Lee, B. H., & Lee, S. H. (2014). The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, *159*, 62-65. doi:10.1016/j.jad.2014.01.016
- Patterson, J. V., Hetrick, W. P., Boutros, N. N., Jin, Y., Sandman, C., Stern, H., . . . Bunney, W. E., Jr. (2008). P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res*, *158*(2), 226-247. doi:10.1016/j.psychres.2007.02.009
- Paul-Savoie, E., Potvin, S., Daigle, K., Normand, E., Corbin, J. F., Gagnon, R., & Marchand, S. (2011). A deficit in peripheral serotonin levels in major depressive disorder but not in chronic widespread pain. *Clin J Pain*, *27*(6), 529-534. doi:10.1097/AJP.0b013e31820dfede
- Pearce, J., & Morley, S. (1989). An experimental investigation of the construct validity of the McGill Pain Questionnaire. *Pain*, *39*(1), 115-121. doi:10.1016/0304-3959(89)90182-6
- Peláez, I., Ferrera, D., Barjola, P., Fernandes, R., & Mercado, F. (2019). Subliminal emotional pictures are capable of modulating early cerebral responses to pain in fibromyalgia. *PloS one*, *14*(6), e0217909. doi:10.1371/journal.pone.0217909

- Pérez-Aranda, A., Andrés-Rodríguez, L., Feliu-Soler, A., Núñez, C., Stephan-Otto, C., Pastor-Mira, M. A., . . . Luciano, J. V. (2019). Clustering a large Spanish sample of patients with fibromyalgia using the Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised: differences in clinical outcomes, economic costs, inflammatory markers, and gray matter volumes. *Pain, 160*(4), 908-921. doi:10.1097/j.pain.0000000000001468
- Pérez-Aranda, A., Feliu-Soler, A., Mist, S. D., Jones, K. D., López-Del-Hoyo, Y., Oliván-Arévalo, R., . . . Luciano, J. V. (2020). Subgrouping a Large U.S. Sample of Patients with Fibromyalgia Using the Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised. *Int J Environ Res Public Health, 18*(1). doi:10.3390/ijerph18010247
- Pérez-Edgar, K., & Fox, N. A. (2003). Individual differences in children's performance during an emotional Stroop task: a behavioral and electrophysiological study. *Brain Cogn, 52*(1), 33-51. doi:10.1016/s0278-2626(03)00007-1
- Peters, M. L., Vlaeyen, J. W., & van Drunen, C. (2000). Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain, 86*(3), 283-292. doi:10.1016/s0304-3959(00)00259-1
- Petrie, A. (1960). Some psychological aspects of pain and the relief of suffering. *Ann N Y Acad Sci, 86*, 13-27. doi:10.1111/j.1749-6632.1960.tb42787.x
- Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Jr., . . . Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology, 37*(2), 127-152.
- Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Pain Expressions and Inhibitory Control in Patients With Fibromyalgia: Behavioral and Neural Correlates. *Front Behav Neurosci, 12*, 323. doi:10.3389/fnbeh.2018.00323
- Pincus, T., Fraser, L., & Pearce, S. (1998). Do chronic pain patients 'Stroop' on pain stimuli? *Br J Clin Psychol, 37*(1), 49-58. doi:10.1111/j.2044-8260.1998.tb01278.x
- Pincus, T., & Morley, S. (2001). Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. *Psychological bulletin, 127*(5), 599-617. doi:10.1037/0033-2909.127.5.599
- Pinheiro, E. S., de Queirós, F. C., Montoya, P., Santos, C. L., do Nascimento, M. A., Ito, C. H., . . . Baptista, A. F. (2016). Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. *PloS one, 11*(2), e0149085. doi:10.1371/journal.pone.0149085
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2005). EEG and laser stimulation as tools for pain research. *Curr Opin Investig Drugs, 6*(1), 58-64.
- Ploner, M., & May, E. S. (2018). Electroencephalography and magnetoencephalography in pain research-current state and future perspectives. *Pain, 159*(2), 206-211. doi:10.1097/j.pain.0000000000001087
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Q J Exp Psychol, 32*(1), 3-25. doi:10.1080/00335558008248231

- Purves, D., Augustine, G. J., & Fitzpatrick, D. (2001). *Neuroscience*. 2nd edition. Sunderland: Sinauer Associates.
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, 17(8), 356-356. doi:10.1007/s11916-013-0356-5
- Reckziegel, D., Vachon-Preseu, E., Petre, B., Schnitzer, T. J., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2019). Deconstructing biomarkers for chronic pain: context- and hypothesis-dependent biomarker types in relation to chronic pain. *Pain*, 160 Suppl 1(Suppl 1), S37-S48. doi:10.1097/j.pain.0000000000001529
- Redondo, J., Fraga, I., Padrón, I., & Comesaña, M. (2007). The Spanish adaptation of ANEW (affective norms for English words). *Behav Res Methods*, 39(3), 600-605. doi:10.3758/bf03193031
- Reid, K. J., Harker, J., Bala, M. M., Truyers, C., Kellen, E., Bekkering, G. E., & Kleijnen, J. (2011). Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current medical research and opinion*, 27(2), 449-462. doi:10.1185/03007995.2010.545813
- Remor, E. (2006). Psychometric properties of a European Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol*, 9(1), 86-93. doi:10.1017/s1138741600006004
- Roelofs, J., Peters, M. L., McCracken, L., & Vlaeyen, J. W. S. (2003). The pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ): further psychometric evaluation in fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Pain*, 101(3), 299-306. doi:10.1016/s0304-3959(02)00338-x
- Rollman, G. B. (2009). Perspectives on hypervigilance. *Pain*, 141(3), 183-184. doi:10.1016/j.pain.2008.12.030
- Rost, S., Van Ryckeghem, D. M., Schulz, A., Crombez, G., & Vögele, C. (2017). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: Normal interoceptive accuracy, but reduced self-regulatory capacity. *J Psychosom Res*, 93, 48-54. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.12.003
- Russell, I. J., & Larson, A. A. (2009). Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin North Am*, 35(2), 421-435. doi:10.1016/j.rdc.2009.06.005
- Russell, J. A. (1980). A circumplex model of affect. [39]. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, 1161-1178.
- Rusu, A. C., Gajsar, H., Schlüter, M. C., & Bremer, Y. I. (2019). Cognitive Biases Toward Pain: Implications for a Neurocognitive Processing Perspective in Chronic Pain and its Interaction With Depression. *Clin J Pain*, 35(3), 252-260. doi:10.1097/ajp.0000000000000674
- Salaffi, F., Mozzani, F., Draghessi, A., Atzeni, F., Catellani, R., Ciapetti, A., . . . Sarzi-Puttini, P. (2016). Identifying the symptom and functional domains in patients with

fibromyalgia: results of a cross-sectional Internet-based survey in Italy. *J Pain Res*, 9, 279-286. doi:10.2147/jpr.s100829

- Salgueiro, M., Aira, Z., Buesa, I., Bilbao, J., & Azkue, J. J. (2012). Is psychological distress intrinsic to fibromyalgia syndrome? Cross-sectional analysis in two clinical presentations. *Rheumatology international*, 32(11), 3463-3469. doi:10.1007/s00296-011-2199-x
- 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 Qual Life Outcomes*, 11, 132. doi:10.1186/1477-7525-11-132
- Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage. Clinical*, 23, 101817. doi:10.1016/j.nicl.2019.101817
- Sanz, J. & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema* 10, 303-318
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 16(11), 645-660. doi:10.1038/s41584-020-00506-w
- Schmidt-Wilcke, T., & Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 7(9), 518-527. doi:10.1038/nrrheum.2011.98
- Schmidt-Wilcke, T., & Diers, M. (2017). New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia. *Biomedicines*, 5(2), 22. doi:10.3390/biomedicines5020022
- Schmidt, N. B., Lerew, D. R., & Trakowski, J. H. (1997). Body vigilance in panic disorder: evaluating attention to bodily perturbations. *J Consult Clin Psychol*, 65(2), 214-220. doi:10.1037//0022-006x.65.2.214
- Schoth, D. E., Nunes, V. D., & Liossi, C. (2012). Attentional bias towards pain-related information in chronic pain; a meta-analysis of visual-probe investigations. *Clin Psychol Rev*, 32(1), 13-25. doi:10.1016/j.cpr.2011.09.004
- Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease--how far have we come? *The Journal of clinical investigation*, 120(11), 3788-3797. doi:10.1172/JCI43498
- Shahaf, G. (2019). Neuropsychiatric Disorders as Erratic Attention Regulation - Lessons from Electrophysiology. *Psychiatr Q*, 90(4), 793-801. doi:10.1007/s11126-019-09664-x
- Shan, J.-C., Liu, C.-M., Chiu, M.-J., Liu, C.-C., Chien, Y.-L., Hwang, T.-J., . . . Hwu, H.-G. (2013). A diagnostic model incorporating P50 sensory gating and neuropsychological tests for schizophrenia. *PloS one*, 8(2), e57197-e57197. doi:10.1371/journal.pone.0057197

- Shen, C.-L., Chou, T.-L., Lai, W.-S., Hsieh, M. H., Liu, C.-C., Liu, C.-M., & Hwu, H.-G. (2020). P50, N100, and P200 Auditory Sensory Gating Deficits in Schizophrenia Patients. *Frontiers in Psychiatry, 11*, 868. doi:10.3389/fpsy.2020.00868
- Simmons, J. G., Nathan, P. J., Berger, G., & Allen, N. B. (2011). Chronic modulation of serotonergic neurotransmission with sertraline attenuates the loudness dependence of the auditory evoked potential in healthy participants. *Psychopharmacology (Berl), 217*(1), 101-110. doi:10.1007/s00213-011-2265-9
- Siniatchkin, M., Kropp, P., & Gerber, W. D. (2003). What kind of habituation is impaired in migraine patients? *Cephalalgia, 23*(7), 511-518. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00434.x
- Siniatchkin, M., Kropp, P., Neumann, M., Gerber, W., & Stephani, U. (2000). Intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine families. *Pain, 85*(1-2), 247-254. doi:10.1016/s0304-3959(99)00271-7
- Sitges, C., García-Herrera, M., Pericás, M., Collado, D., Truyols, M., & Montoya, P. (2007). Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients. *J Affect Disord, 104*(1), 73-82. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.024
- Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience, 338*, 114-129. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.006
- Smythe, H. A., & Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bulletin on the rheumatic diseases, 28*(1), 928-931.
- Sommer, C. (2004). Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol Neurobiol, 30*(2), 117-125. doi:10.1385/mn:30:2:117
- Sommer, C. (2010). Fibromyalgia: A Clinical Update. *Pain: Clinical Updates, IASP, 18*(4).
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain, 91*(1-2), 165-175. doi:10.1016/s0304-3959(00)00432-2
- Stein, D. J. (2002). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet, 360*(9330), 397-405. doi:10.1016/s0140-6736(02)09620-4
- Storozheva, Z. I., Akhupkin, R. V., Bolotina, O. V., Korendrukhina, A., Novototsky-Vlasov, V. Y., Shcherbakova, I. V., & Kirenskaya, A. V. (2020). Sensorimotor and sensory gating in depression, anxiety, and their comorbidity. *World J Biol Psychiatry, 1-11*. doi:10.1080/15622975.2020.1770859
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol, 18*, 643-662.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess, 7*, 524-532.

- Takeuchi, N., Sugiyama, S., Inui, K., Kanemoto, K., & Nishihara, M. (2017). New paradigm for auditory paired pulse suppression. *PloS one*, *12*(5), e0177747-e0177747. doi:10.1371/journal.pone.0177747
- Talotta, R., Bazzichi, L., Di Franco, M., Casale, R., Batticciotto, A., Gerardi, M. C., & Sarzi-Puttini, P. (2017). One year in review 2017: fibromyalgia. *Clinical and experimental rheumatology*, *35 Suppl 105*(3), 6-12.
- Tatu, K., Costa, T., Nani, A., Diano, M., Quarta, D. G., Duca, S., . . . Cauda, F. (2017). How do morphological alterations caused by chronic pain distribute across the brain? A meta-analytic co-alteration study. *NeuroImage. Clinical*, *18*, 15-30. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.029
- Terrasa, J. L., Montoya, P., González-Roldán, A. M., & Sitges, C. (2018). Inhibitory Control Impairment on Somatosensory Gating Due to Aging: An Event-Related Potential Study. *Frontiers in human neuroscience*, *12*, 280-280. doi:10.3389/fnhum.2018.00280
- Thieme, K., Turk, D. C., Gracely, R. H., Maixner, W., & Flor, H. (2015). The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *16*(2), 186-196. doi:10.1016/j.jpain.2014.11.009
- Thomas, S. J., Johnstone, S. J., & Gonsalvez, C. J. (2007). Event-related potentials during an emotional Stroop task. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *63*(3), 221-231. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.10.002
- Tiemann, L., Schulz, E., Winkelmann, A., Ronel, J., Henningsen, P., & Ploner, M. (2012). Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome. *PloS one*, *7*(4), e35068. doi:10.1371/journal.pone.0035068
- Todd, J., van Ryckeghem, D. M. L., Sharpe, L., & Crombez, G. (2018). Attentional bias to pain-related information: a meta-analysis of dot-probe studies. *Health Psychol Rev*, *12*(4), 419-436. doi:10.1080/17437199.2018.1521729
- Treede, R. D. (2019). The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain*, *160 Suppl 1*, S66-S69. doi:10.1097/j.pain.0000000000001544
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S.-J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, *156*(6), 1003-1007. doi:10.1097/j.pain.0000000000000160
- Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2015). Suicidality in chronic pain: predictors of suicidal ideation in fibromyalgia. *Pain Pract*, *15*(4), 323-332. doi:10.1111/papr.12186

- Trucharte, A., Leon, L., Castillo-Parra, G., Magán, I., Freites, D., & Redondo, M. (2020). Emotional regulation processes: influence on pain and disability in fibromyalgia patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 123(1), 40-46.
- Van Damme, S., Van Hulle, L., Spence, C., Devulder, J., Brusselmans, G., & Crombez, G. (2015). Hypervigilance for innocuous tactile stimuli in patients with fibromyalgia: an experimental approach. *European journal of pain (London, England)*, 19(5), 706-714. doi:10.1002/ejp.593
- van den Broeke, E. N. (2018). Central sensitization and pain hypersensitivity: Some critical considerations. *F1000Research*, 7, 1325-1325. doi:10.12688/f1000research.15956.2
- van Hecke, O., Torrance, N., & Smith, B. H. (2013). Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*, 111(1), 13-18. doi:10.1093/bja/aet123
- van Hooff, J. C., Dietz, K. C., Sharma, D., & Bowman, H. (2008). Neural correlates of intrusion of emotion words in a modified Stroop task. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 67(1), 23-34. doi:10.1016/j.ijpsycho.2007.09.002
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W., van Doornen, L. J., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 64(2), 159-167. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.08.009
- Van Ryckeghem, D. M., & Crombez, G. (2014). Attentional bias and chronic pain: where to go from here? *Pain*, 155(1), 6-7. doi:10.1016/j.pain.2013.10.025
- Van Ryckeghem, D. M., Noel, M., Sharpe, L., Pincus, T., & Van Damme, S. (2019). Cognitive biases in pain: an integrated functional-contextual framework. *Pain*, 160(7), 1489-1493. doi:10.1097/j.pain.0000000000001508
- Vanegas, H., & Schaible, H. G. (2004). Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*, 46(3), 295-309. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.07.004
- Vardeh, D., Mannion, R. J., & Woolf, C. J. (2016). Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 17(9 Suppl), T50-T69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001
- Vincent, A., Lahr, B. D., Wolfe, F., Clauw, D. J., Whipple, M. O., Oh, T. H., . . . St Sauver, J. (2013). Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis care & research*, 65(5), 786-792. doi:10.1002/acr.21896
- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain*, 153(6), 1144-1147. doi:10.1016/j.pain.2011.12.009

- von Knorring, L., Almay, B. G., Johansson, F., & Terenius, L. (1979). Endorphins in CSF of chronic pain patients, in relation to augmenting-reducing response in visual averaged evoked response. *Neuropsychobiology*, *5*(6), 322-326. doi:10.1159/000117698
- Waldo, M. C., Cawthra, E., Adler, L. E., Dubester, S., Staunton, M., Nagamoto, H., . . . et al. (1994). Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr Res*, *12*(2), 93-106. doi:10.1016/0920-9964(94)90067-1
- Walitt, B., Ceko, M., Gracely, J. L., & Gracely, R. H. (2016). Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. *Current rheumatology reviews*, *12*(1), 55-87. doi:10.2174/1573397112666151231111104
- Wan, L., Friedman, B. H., Boutros, N. N., & Crawford, H. J. (2008). P50 sensory gating and attentional performance. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *67*(2), 91-100. doi:10.1016/j.ijpsycho.2007.10.008
- Wang, W., Timsit-Berthier, M., & Schoenen, J. (1996). Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, *46*(5), 1404-1409. doi:10.1212/wnl.46.5.1404
- Wang, Y., Fang, Y. R., Chen, X. S., Chen, J., Wu, Z. G., Yuan, C. M., . . . Cao, L. (2009). A follow-up study on features of sensory gating P50 in treatment-resistant depression patients. *Chin Med J (Engl)*, *122*(24), 2956-2960.
- Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, *30*(6), 473-483.
- Waters, A. J., Sayette, M. A., Franken, I. H., & Schwartz, J. E. (2005). Generalizability of carry-over effects in the emotional Stroop task. *Behav Res Ther*, *43*(6), 715-732. doi:10.1016/j.brat.2004.06.003
- Weinstein, A. M. (1995). Visual ERPs evidence for enhanced processing of threatening information in anxious university students. *Biol Psychiatry*, *37*(12), 847-858. doi:10.1016/0006-3223(94)00249-3
- Wei, S., Winkelmann, A., & Duschek, S. (2013). Recognition of facially expressed emotions in patients with fibromyalgia syndrome. *Behav Med*, *39*(4), 146-154. doi:10.1080/08964289.2013.818932
- Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci*, *12*(8), 306-313. doi:10.1016/j.tics.2008.05.005
- Wilbarger, J. L., & Cook, D. B. (2011). Multisensory hypersensitivity in women with fibromyalgia: implications for well being and intervention. *Arch Phys Med Rehabil*, *92*(4), 653-656. doi:10.1016/j.apmr.2010.10.029

- Williams, D. A. (2018). Phenotypic Features of Central Sensitization. *Journal of applied biobehavioral research*, 23(2), e12135. doi:10.1111/jabr.12135
- Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychological bulletin*, 120(1), 3-24. doi:10.1037/0033-2909.120.1.3
- Wolfe, F. (1997). The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Annals of the rheumatic diseases*, 56(4), 268-271. doi:10.1136/ard.56.4.268
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., . . . Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 46(3), 319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., . . . 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. doi:10.1002/acr.20140
- Wolfe, F., & Häuser, W. (2011). Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of medicine*, 43(7), 495-502. doi:10.3109/07853890.2011.595734
- 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. doi:10.1002/art.1780380104
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., . . . Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*, 33(2), 160-172. doi:10.1002/art.1780330203
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
- Yoldas, T., Ozgocmen, S., Yildizhan, H., Yigiter, R., Ulvi, H., & Ardicoglu, O. (2003). Auditory p300 event-related potentials in fibromyalgia patients. *Yonsei Med J*, 44(1), 89-93. doi:10.3349/ymj.2003.44.1.89
- 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. doi:10.1016/0049-0172(81)90096-2
- Yunus, M. B. (2002). Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *J Genet Specif Med*, 5(2), 42-47.
- Yunus, M. B., Dailey, J. W., Aldag, J. C., Masi, A. T., & Jobe, P. C. (1992). Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *The Journal of rheumatology*, 19(1), 90-94.