



UNIVERSIDAD DE JAÉN

**FACULTAD DE HUMANIDADES Y
CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA**

TESIS DOCTORAL

**Sensibilización central al dolor y anti-nocicepción
cardiovascular en fibromialgia: Protocolo de
estimulación dolorosa lentamente repetida y su
asociación con parámetros clínicos y
cardiovasculares.**

**PRESENTADA POR:
Pablo de la Coba González**

**DIRIGIDA POR:
Dr. Gustavo A. Reyes del Paso**

JAÉN, 15 de mayo de 2018

“Lo conocido es finito, lo desconocido infinito; desde un punto de vista intelectual estamos en una pequeña isla en medio de un océano ilimitable de inexplicabilidad. Nuestra tarea en cada generación es recuperar algo más de tierra”

Thomas Henry Huxley

“El hecho más aterrador del universo no es que éste sea hostil, sino que es indiferente; pero si somos capaces de asimilar esa indiferencia y aceptar los retos de la vida dentro de los límites de la muerte (sin importar cuán mutables el hombre los pueda hacer), nuestra existencia como especie puede tener un significado y realización genuinos. No importa qué tan vasta sea la oscuridad, nosotros debemos aportar nuestra propia luz”

Stanley Kubrick

ÍNDICE

Datos identificativos.....	1
Autorización	2
Agradecimientos	3
Resumen	7
Abstract.....	11
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Conceptualización de la Fibromialgia	15
1.1.1. <i>Definición y diagnóstico</i>	15
1.1.2. <i>Datos epidemiológicos</i>	18
1.1.3. <i>Etiología</i>	20
1.2. Patofisiología de la Fibromialgia: Sensibilización central al dolor y déficits en los sistemas inhibitorios del dolor.	22
1.3. Estudio y medición de la percepción del dolor en la fibromialgia.....	25
1.4. Disfunción de la hipoalgesia inducida por presión arterial en la fibromialgia.....	30
2. OBJETIVOS	33
3. ESTUDIOS.....	35
3.1. ESTUDIO 1: Responses to Slowly Repeated Evoked Pain Stimuli in Fibromyalgia Patients: Evidence of Enhanced Pain Sensitization	35
3.2. ESTUDIO 2: Slowly Repeated Evoked Pain (SREP) as a Marker of Central Sensitization in Fibromyalgia: Diagnostic Accuracy and Reliability in Comparison with Temporal Summation of Pain.....	36
3.3. ESTUDIO 3: Blood Pressure-Related Pain Modulation in Fibromyalgia: Differentiating between Static versus Dynamic Pain Indicators	37
4.DISCUSIÓN GENERAL DE RESULTADOS	38
5.CONCLUSIONS	46
6.PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	48
7.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
8.ANEXOS.....	70
8.1. ESTUDIO ANEXADO: Is Resolution of Chronic Pain Associated with Changes in Blood Pressure-Related Hypoalgesia?	70

Datos identificativos

Pablo de la Coba González

D.N.I. 26.254.815-Q

Licenciado en Psicología

Máster en Intervención Psicológica en Ámbitos Clínicos y de la Salud

Beneficiario de una ayuda de Formación de Profesorado Universitario (FPU)

Referencia: FPU13/03630

Paraje Las Lagunillas s/n, Edificio C-5, 23071 Jaén (España).

Departamento de Psicología

Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico

Universidad de Jaén

Autorización

Gustavo A. Reyes del Paso, Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Jaén,

Garantiza que:

La Tesis Doctoral titulada: “Sensibilización central al dolor y anti-nocicepción cardiovascular en fibromialgia: Protocolo de estimulación dolorosa lentamente repetida y su asociación con parámetros clínicos y cardiovasculares”, realizada por el doctorando Pablo de la Coba González, ha sido elaborada bajo mi dirección y reúne las condiciones de calidad, originalidad y rigor científico necesarias para que se proceda a su defensa pública de acuerdo con la legislación vigente.

Fdo.: Gustavo Adolfo Reyes del Paso:

Jaén, a 15 de Mayo de 2018

Agradecimientos

Una simple mirada atrás es suficiente para hacer brotar de mi mente los rostros y nombres de aquellas personas que han impulsado, motivado, ayudado y empujado a mi persona a lo largo de este intenso y provechoso proceso de aprendizaje que es la realización de la tesis doctoral. Una aventura que incluye el inicio de mi experiencia como docente universitario, pero que sobre todo ha supuesto un periodo de formación como investigador que culmina con el aglutinamiento de un exhaustivo trabajo de investigación en forma de la presente obra. De esta manera, resulta imperativo dedicar las palabras plasmadas a continuación al conjunto de personas que han significado para mí mucho más que un mero acompañamiento en tan laborioso, exigente, pero reconfortante camino.

En primer lugar me gustaría expresar mi agradecimiento a aquellos que con toda seguridad entienden mejor que ninguna otra persona lo que siento al escribir estas palabras, a la par de por qué las siento. Estas personas son mis compañeros de despacho del 017. A todos, a los que me acogieron como uno más con los brazos abiertos aquel verano de 2014, y a los que se han ido sumando a esta peculiar familia de “eruditos”, os agradezco de corazón el haber compartido y hecho posible momentos varios para la distensión, el enriquecimiento, la colaboración, y el apoyo mutuo en los momentos difíciles. Desde la asombrosa complicidad con María Aranda, pasando por la comprensión recíproca con María Moreno, la reivindicación y fuerza desprendidas por Teresa Amezcua, el cariño y humor irónico de Carmen Galvez, el humor intelectual de José Andrés Alcalá, las risas a través de la mirada con Rocío Linares, aquellas primeras charlas vitales y recreativas con Marta García y Virginia Fuentes, hasta llegar a la inmensa calidez desprendida por Loida, las “soniadas” de Sonia, el implacable sarcasmo de Pedro, la atenta disposición de Rocío D., y por supuesto la inacabable paciencia de Gaby. En general, agradezco a éstos y al resto de mis compañeros, Alex, Lourdes, y Teresa L., el haber estado siempre al pie del cañón procurando aunar fuerzas en lugar de dividir las. Por otra parte, es menester expresar mi gratitud a mis compañeros de laboratorio, tanto a Casandra Montoro, como a mi querido Germán Puerma, sin quien hubiera sido imposible ejecutar nuestro primer estudio. Lo que me lleva a hacer mención a aquellas charlas terapéuticas compartidas con María G., originarias precisamente en este laboratorio, el 009-A. De esta forma, una etapa considerada como un reto respecto a la fortaleza de las relaciones sociales,

ha acabado paradójicamente brindándome amistad y cariño por parte de muchos de vosotros, lo que hace sentirme realmente afortunado de haber podido compartir y conocer la particularidad de cada cual.

Por supuesto, mi más afectuoso agradecimiento al Departamento de Psicología de la Universidad de Jaén, en especial al Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico por la confianza depositada en mí. Gracias a aquellos profesores de la licenciatura, entre los que destaco a José Enrique Callejas por su enorme humanidad y autenticidad demostrada con sus compañeros y alumnos desde el primer minuto, a M^a José Fernández por haber sido una guía clara y honesta en ese primer momento en el cual “introduces la cabeza” en el mundo de la investigación, y a otros tantos como, Beatriz L. Luengo, Elisabeth R. Padial o Silvia Moreno, profesoras cuyo apoyo y cercanía han sido patentes desde el minuto uno. En mayor o menor medida, básicamente todos habéis hecho un poquito más fácil este camino. Por supuesto, debo destacar el laborioso trabajo burocrático de Laura y Pilar, gracias también por vuestra ayuda.

Por otra parte, quiero dejar constancia en este trabajo de mi profundo agradecimiento a la Asociación de Fibromialgia de Jaén, por su activa implicación en todo lo que se refiere a ser partícipe de las investigaciones que se realizan en nuestra tierra a favor del estudio del dolor crónico. Espero que nuestro granito de arena, junto con la totalidad del trabajo de la comunidad científica internacional, suponga un paso más que nos acabe llevando al conocimiento íntegro, prevención, y mejora del abordaje de esta patología.

El siguiente bloque de estos agradecimientos va dirigido a reconocer a aquellas personas que infundaron en mí, el sentimiento de “creer en uno mismo”. Queriendo dejar por escrito el agradecimiento a mi madre, mi hermano Rubén de la Coba, mi primo-hermano José F. de la Coba, mi tía Ani, y al Instituto Santa Engracia de Linares (2003-2007), destacando la labor de Ángela Cuevas como profesora y directora del centro junto al trabajo de otros profesores como nuestra profe jiennense de Biología Doña Elena o M^a Carmen Chicano, quién nos enseñó que el humor y el juego son indispensables en el proceso aprendizaje. Gracias por confiar en mí y reiterarme la importancia que tiene creer en uno mismo, por acrecentar la seguridad en mis capacidades, por dedicarme palabras y frases llenas de adjetivos los cuales consiguieron llenarme de fuerza y valor para afrontar

activamente los peores momentos... Porque, dándoos o sin daros cuenta, habéis sido artífices de los valores que hoy me caracterizan, los cuales han sido a su vez claves en la elaboración de este trabajo. Gracias no sólo por creer en mí, sino por conseguir que yo mismo aprendiera a hacerlo dándome el aliento y calor necesarios para ello.

En tercer lugar, pero no por ello menos importante, doy gracias a los dos apoyos más importantes de mi vida, a Pedro y Raquel, pues si creyera en lo divino, seríais las dos pruebas más claras de que los ángeles habitan realmente la Tierra. A Pedro por llevar once años ejerciendo precisamente de ello, de ángel de la guarda, siendo en pocas palabras la persona que mejor representa la esencia de la amistad y el amor “desinteresado”. Y a Raquel, por ser una amiga inteligente y leal, por existir y por compartir conmigo nuestro bien máspreciado, el tiempo. Gracias a ambos por ser admirables, por ser de esas personas ejemplares que este mundo necesita. Doy gracias al destino por la inmensa fortuna de haberme topado con vosotros. Sois parte de mí, os debo parte de lo que soy, y por tanto parte de lo que consiga. Mil y una veces gracias, os quiero de corazón.

My most sincere gratefulness to Stephen Bruehl, who has been a teacher and guide through the distance. Thank you for having been an excellent mentor during my stay at Vanderbilt University Medical Center. Your help has allowed complementing perfectly my doctoral training. Notwithstanding, thanks above all for demonstrating that behind such a great researcher there is a great person.

Por último, no hay agradecimiento posiblemente más merecido en estos párrafos que el dedicado a mi director de tesis Gustavo A. Reyes del Paso. Porque nunca la modestia ha tenido un representante humano más claro. Tu admirable y ejemplar comportamiento permitiéndome desde un principio ser protagonista de nuestro trabajo, apostando por mi carrera y confiando en mi criterio, demuestra que humildad y justicia pueden ser ejercidas conjuntamente por quien ostenta una posición emérita como es tu caso. Al mismo tiempo has estado en la sombra, detrás de mí, limando, puliendo y optimizando mi trabajo. Gracias por ser algo más que el mejor de los sellos de calidad de los que podría gozar una tesis doctoral, gracias no sólo por ser un mentor brillante, sino por brillar aún más como persona. Gracias en definitiva por ser un padre en la mayor de las etapas académicas que puede vivir una persona. Mi eterno agradecimiento.

A Pedro y Raquel

Resumen

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor músculo-esquelético generalizado, difuso y persistente, que se acompaña de una amplia variedad de síntomas físicos, emocionales y cognitivos, y cuya etiología permanece desconocida. Dada su alta prevalencia, frecuente comorbilidad con otras patologías médicas y psiquiátricas, y elevado consumo de recursos sanitarios, la fibromialgia se presenta como un problema grave en las sociedades industrializadas. En 1990, el American College of Rheumatology estableció los criterios para su clasificación diagnóstica, destacándose el conteo de al menos 11 de 18 puntos *sensibles*. En 2010 y 2011 se incorporó el uso de dos escalas autoadministradas de identificación y severidad de síntomas. La sensibilización central al dolor aparece como el principal factor patofisiológico de dicho síndrome. Ésta se caracteriza por una facilitación en la transmisión nociceptiva de las vías ascendentes de la médula espinal. A su vez, el dolor de la fibromialgia parece relacionarse con una disfunción de los sistemas inhibitorios del dolor, lo que atañe a vías descendentes de tipo serotoninérgico, noradrenérgico y opioidérgico.

El conteo de puntos *sensibles* y la medición de los umbrales de dolor en otras zonas corporales mediante algometría de presión es el método de evaluación tradicional que se ha pensado tiene mayor validez y fiabilidad diagnósticas. El umbral y tolerancia son las medidas de dolor evocado usualmente más utilizadas. No obstante, estas medidas no cuentan con la suficiente exactitud diagnóstica para discriminar la fibromialgia de otras patologías de dolor crónico. Además, dichas medidas no se asocian con el dolor clínico ni con la severidad de la sintomatología, ni tampoco examinan específicamente el nivel de sensibilización central al dolor. En contraposición, los índices de dolor de carácter dinámico reflejan la respuesta al dolor ante estímulos presentados de forma repetida, examinando específicamente el nivel de sensibilización central al dolor a nivel espinal. Un ejemplo es la Sumación Temporal del Dolor (STD). Este índice de carácter dinámico se fundamenta en el fenómeno de *windup* (producido en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal). Sin embargo, la STD no es un fenómeno exclusivo de la fibromialgia, ni es siempre observada en estas pacientes. Además, la

sensibilización que subyace al fenómeno de STD requiere para su elicitación de la administración continuada de una serie de estímulos dolorosos repetidos a una frecuencia de al menos 0,33Hz. Esto sugiere que la sensibilización central propia de la fibromialgia no podría fundamentarse únicamente en el *windup*, sino en otros procesos de plasticidad neuronal como la potenciación a largo plazo (PLP), la cual se distingue por su efecto mantenido de facilitación sináptica una vez cesada la estimulación dolorosa. Por otro lado, la magnitud de las respuestas de STD no parecen relacionarse con los niveles de dolor clínico informados por las pacientes con fibromialgia, mientras que las *aftersensations* (las valoraciones de dolor percibido tras las series de dolor repetido de los protocolos de STD) sí que guardan relación con la severidad de este dolor clínico. De este modo, se hipotetiza la posibilidad de encontrar un índice de dolor evocado de carácter dinámico capaz de reflejar la sensibilización central propia de la fibromialgia, cuyo funcionamiento sea similar al de la STD en cuanto al incremento progresivo de dolor ante estimulación dolorosa repetida, y que a su vez se genere con una frecuencia de estimulación menor (similar a la de las *aftersensations*).

La presión arterial (PA) se encuentra asociada inversamente con la percepción del dolor en individuos sanos, efecto que ha venido a denominarse *hipoalgesia inducida por hipertensión*. Distintos mecanismos inhibitorios parecen encontrarse involucrados en este efecto hipoalgésico: sistema opioide endógeno, receptores α_2 -adrenergicos o el reflejo baroreceptor. Contrariamente, se ha observado una disfunción de esta hipoalgesia inducida por PA en pacientes con dolor crónico. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han servido únicamente de medidas estáticas, lo que podría suponer una limitación a la hora de indagar acerca de los mecanismos implicados en la disfunción de la hipoalgesia inducida por PA y su relación con la sensibilización central. Por ello, para un análisis íntegro del efecto de hipoalgesia inducida por PA en la fibromialgia, es necesario examinar la asociación entre PA y percepción del dolor utilizando conjuntamente indicadores de dolor estáticos y dinámicos.

Así, la presente tesis doctoral abordó los siguientes objetivos: 1) estudiar la utilidad de un protocolo de Dolor Evocado Lentamente Repetido

(DELR) como indicador de sensibilización al dolor en pacientes con fibromialgia utilizando un intervalo entre estímulos significativamente mayor que en los protocolos de STD; 2) comparar la sensibilización evocada por DELR en pacientes con fibromialgia con la obtenida mediante un índice estandarizado de sensibilización central como la STD; 3) examinar la utilidad clínica del índice de sensibilización por DELR como potencial marcador diagnóstico de fibromialgia o de sensibilización central, explorando el origen central vs. periférico de la sensibilización por DELR; 4) evaluar la fiabilidad test-retest del protocolo de DELR; y 5) analizar el efecto de hipoalgesia inducida por PA en pacientes con fibromialgia usando indicadores de dolor estáticos (Umbral y Tolerancia) y el protocolo por DELR como índice dinámico e indicador de la sensibilización al dolor propia de la fibromialgia. De esta forma, con el fin de dilucidar los anteriores cinco objetivos se llevaron a cabo tres estudios y se extrajeron los siguientes resultados y conclusiones.

El protocolo de DELR se mostró como una herramienta diagnóstica capaz de discernir los procesos de sensibilización central propios de las pacientes con fibromialgia, obteniéndose un incremento progresivo en la magnitud del dolor ante el protocolo de DELR. La asociación entre la sensibilización por DELR y el dolor clínico de las pacientes sugiere cierta similitud entre los mecanismos que subyacen al dolor propio de la fibromialgia y los de la sensibilización por DELR. El incremento exclusivo del dolor generado por el protocolo de DELR en fibromialgia, frente a su no ocurrencia en individuos sanos ni pacientes con artritis reumatoide (dolor crónico de origen más periférico), apunta hacia una implicación de procesos de corte central en la respuesta de sensibilización por DELR. Por otra parte, la exclusividad de la sensibilización por DELR, respecto a la respuesta generalizada de STD tanto en fibromialgia como en artritis reumatoide, sitúa al índice de sensibilización por DELR como un marcador clínicamente más útil que la STD en la señalización del síndrome de fibromialgia. Se plantea que los mecanismos que subyacen a la sensibilización por DELR pudieran estar relacionados con una facilitación mantenida a nivel central consecuencia de procesos relacionados con la PLP. Por otra parte, la alta especificidad y sensibilidad diagnósticas obtenidas por el índice de sensibilización por DELR para discriminar pacientes con fibromialgia,

junto a su moderada-buena fiabilidad, garantiza la potencial utilidad clínica de este protocolo. Los resultados sugieren el uso específico de índices dinámicos para la clasificación de diferentes condiciones de dolor crónico y la detección de potenciales mecanismos subyacentes al dolor, mientras que se aconseja la utilización de medidas estáticas en situaciones donde es especialmente relevante la fiabilidad en la medición. Finalmente, el último estudio corroboró la falta de asociación entre la presión arterial (PA) y el dolor evocado en dolor crónico observada a través de medidas de dolor estáticas (umbral y tolerancia). No obstante, la modulación del dolor por PA se mantuvo conservada en términos de modulación de la sensibilización generada por DELR. Esto señala la posibilidad de algún tipo de modulación de la PA sobre los procesos facilitatorios del dolor en la fibromialgia, y sugiere que la disfunción en la hipoalgesia encontrada en fibromialgia con medidas estáticas pueda ser debida a una alteración particularmente localizada a nivel de los mecanismos inhibitorios del dolor. Se concluye la necesidad de usar conjuntamente ambos tipos de indicadores para explorar correctamente los mecanismos subyacentes a las distintas condiciones de dolor crónico.

La decisión sobre si el índice de sensibilización por DELR constituye, en general, un indicador de sensibilización central al dolor, o particularmente, un marcador específico de fibromialgia, requiere de investigación futura. A pesar de ello, y de la evidente necesidad de mayor indagación acerca de los mecanismos subyacentes a la sensibilización por DELR, los hallazgos aportados por el presente trabajo sugieren que la DELR puede ser usada como una medida de dolor evocado dinámica, con potencial utilidad clínica en la evaluación y diagnóstico de la fibromialgia.

Abstract

Fibromyalgia is a chronic pain syndrome characterized by musculoskeletal, generalized, diffuse and persistent pain, which is accompanied by a wide variety of physical, affective and cognitive symptoms, and whose etiology remain unknown. Fibromyalgia is a serious problem in industrialized societies due to its high prevalence, frequent comorbidity with other medical and psychiatric pathologies, and high consumption of health resources. In 1990, the American College of Rheumatology established the criteria for its diagnostic, highlighting the count of at least 11 of 18 tender points. In 2010 and 2011, the use of two self-administered scales for the identification and severity of symptoms was incorporated. Central sensitization to pain appears as the main pathophysiological factor of this syndrome. It is characterized by facilitation in nociceptive transmission of the ascending pathways of the spinal cord. In turn, the pain in fibromyalgia seems to be related to a dysfunction of pain inhibitory systems, involving descending serotonergic, noradrenergic and opioidergic pathways.

The count of tender points and the measurement of pain thresholds in other body areas using pressure algometry is the evaluation method supposed to have the greater validity and diagnostic reliability. Threshold and tolerance are the most commonly used evoked pain measures. However, these measures do not have sufficient diagnostic accuracy to discriminate fibromyalgia from other chronic pain conditions. In addition, these measures are not associated with clinical pain or severity of the symptoms, nor examine specifically central pain sensitization. In contrast, dynamic pain indices reflect the pain response to stimuli presented repeatedly, indexing the level of central sensitization. An example of this is Temporal Summation of Pain (TSP). This dynamic index is based on windup phenomenon (produced in dorsal horn neurons of spinal cord). However, TSP is not an exclusive phenomenon of fibromyalgia, nor is always observed in these patients. In addition, the sensitization that underlies TSP requires for its elicitation a continued administration of series of repeated painful stimuli at a frequency of at least 0.33 Hz. This suggests that characteristic central sensitization of fibromyalgia patients could not be based solely on windup, but on other processes of neuronal plasticity such as long-

term potentiation (PLP), which is distinguished by maintained synaptic facilitation even when painful stimulation is not presented. In other way, the magnitude of TSP does not seem to be related to levels of clinical pain reported by fibromyalgia patients, whereas aftersensations (assessments of perceived pain after each pain series of TSP protocols) are related to severity of clinical pain. In this way, it is hypothesized the possibility of finding a dynamic evoked pain index that reflects the characteristic central sensitization of fibromyalgia, with a functioning similar to TSP in terms of a progressive increase of pain to repeated painful stimulation, but with a lower stimulation frequency (similar to aftersensations).

Blood pressure (BP) is inversely associated with pain perception in healthy individuals. This effect has been called BP-related hypoalgesia. Different inhibitory mechanisms seem to be involved in this hypoalgesic effect: endogenous opioid system, α 2-adrenergic receptors or the baroreceptor reflex. Conversely, a dysfunction of this BP-related hypoalgesia has been observed in patients with chronic pain. However, most of these studies have utilized only static measures, which could be a limitation for exploring mechanisms involved in this dysfunction of BP-related hypoalgesia and its relationship with central sensitization. Therefore, in order to fully analyze the effect of BP-related hypoalgesia in fibromyalgia, it seems necessary to examine the association between PA and pain perception using jointly static and dynamic pain indicators.

Thus, the current doctoral thesis addressed the following objectives: 1) to study the usefulness of a protocol of Slowly Repeated Evoked Pain (SREP) as an indicator of pain sensitization in patients with fibromyalgia using a significantly greater temporal interval between stimuli than in STD protocols; 2) to compare the obtained SREP sensitization in fibromyalgia patients with a standardized index of central sensitization such as TSP; 3) to examine the clinical utility of SREP sensitization as a potential diagnostic marker of fibromyalgia and central sensitization by exploring the central vs. peripheral origin of SREP sensitization; 4) to evaluate test-retest reliability of SREP protocol; and 5) to analyze BP-related hypoalgesia effect in fibromyalgia patients using static pain indicators (pain threshold and tolerance) and SREP

protocol as a dynamic pain index of pain sensitization. In this way, in order to elucidate the above five objectives, three studies were carried out. The following results and conclusions were extracted.

SREP protocol was shown as a useful diagnostic tool able to detect pain sensitization processes in fibromyalgia patients indexed by the progressive increase in pain to the slowly repeated pain stimulation. The association between SREP sensitization and clinical pain suggests similarity between the underlying pain mechanisms of fibromyalgia and SREP. The exclusive pain increase generated by SREP protocol in fibromyalgia, and its non-occurrence in healthy individuals or rheumatoid arthritis patients (chronic pain of mainly peripheral origin), points out to an implication of central processes in SREP sensitization response. In other way, the exclusivity of SREP sensitization in comparison with the generalized TSP response (both in fibromyalgia and rheumatoid arthritis) points to SREP as a more clinically useful marker than TSP for discriminating fibromyalgia syndrome. It is suggested that mechanisms underlying SREP sensitization could be related to central facilitation as a consequence of processes related to PLP. On the other hand, the high diagnostic specificity and sensitivity obtained by the SREP sensitization index to identify fibromyalgia patients, together with its moderate-good reliability, guarantees the potential clinical usefulness of this protocol. Specific use of dynamic indices is recommended for classification of different chronic pain conditions and detection of potential underlying mechanisms to pain, while the use of static measures is more advised when reliability of measurement is especially relevant. Finally, the last study corroborated the lack of association between BP and evoked pain in fibromyalgia using static pain measures (threshold and tolerance). However, BP-related hypoalgesia was conserved in terms of BP-modulation of SREP sensitization. This points out the possibility of some type of BP-modulation on facilitatory pain processes in fibromyalgia, and suggests that the dysfunction in BP-related hypoalgesia found by use of static measures in fibromyalgia may be due to a particular alteration at the level of inhibitory mechanisms. It is concluded that the joint use of both types of indicators seems the best way to explore underlying mechanisms in chronic pain.

The determination of whether the SREP index is an indicator of central pain sensitization, or particularly, a specific marker of fibromyalgia, requires future research. In spite of this, and the need for further investigation about mechanisms underlying SREP sensitization, the findings provided by the present thesis points to SREP as a new dynamic evoked pain measure with potential clinical utility for the evaluation and diagnostic of fibromyalgia patients.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptualización de la Fibromialgia

1.1.1. Definición y diagnóstico

La fibromialgia se define como un síndrome caracterizado por dolor crónico de tipo músculo-esquelético, no inflamatorio, que se presenta de forma generalizada, difusa y persistente (Wolfe y cols., 1990). Aunque es conocida la diversidad de aspectos multifactoriales que envuelve este síndrome, su etiología y patofisiología continúan siendo desconocidas. La fibromialgia suele ir acompañada de un amplio rango sintomatológico, el cual comprende desde rigidez articular, fatiga, o problemas de sueño, hasta alteraciones a nivel emocional y cognitivo tales como trastornos de ansiedad, depresión o déficits a nivel neuropsicológico (Clauw, 1995; Reyes del Paso, Pulgar, Duschek y Garrido, 2012; Wolfe y cols., 2010).

En lo que se refiere al origen de la fibromialgia como entidad clínica, no se consiguió un consenso relevante acerca de la misma hasta finales del siglo XX. Sus antecedentes más próximos pueden encontrarse a principios del siglo pasado, en aquello que Gowers (1904) denominaba como *fibrositis*. Esta fibrositis hacía referencia a un cuadro de dolor muscular generalizado caracterizado por una respuesta dolorosa ante la presión en ciertos puntos en tejidos “tiernos” (Villanueva y cols., 2004). No fue hasta la década de los ochenta del siglo pasado cuando el uso del término fibromialgia se extendió ampliamente a través de la comunidad científica, siendo clave en ello su inclusión en el trabajo de Yunus y cols. (1981). Más tarde, en 1990, llegó la primera definición consensuada del síndrome de fibromialgia de la mano del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*) (Wolfe y cols., 1990); y posteriormente, organismos de referencia como la Organización Mundial de la Salud (OMS), o la *International Association for the Study of Pain* (IASP), incluyeron este síndrome dentro de sus respectivas clasificaciones taxonómicas, asignándole el código M79.7 en el caso de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (ICD-10), y X33.X8a en la taxonomía utilizada por la IASP (OMS, 1992; Merskey y Bogduck, 1994).

Con el objetivo de homogeneizar los criterios para diagnosticar la fibromialgia, el ACR (1990) estableció los siguientes criterios para su clasificación diagnóstica (Wolfe y cols., 1990):

1. Historia de dolor generalizado durante al menos tres meses, presente en alguna región del esqueleto axial y en, al menos, tres de los cuatro cuadrantes corporales o, excepcionalmente, dos si se trata de cuadrantes opuestos respecto a los dos ejes de división corporal.
2. Dolor a una presión de 4 Kg mediante palpación manual en, al menos, 11 de 18 puntos (*tender points* o *puntos sensibles*) que se corresponden con áreas especialmente sensibles (de bajo umbral) a estímulos mecánicos (ver Figura 1):

- ✓ **Occipital (1-2).** Intersección del músculo suboccipital.
- ✓ **Cervical inferior (3-4).** Cara anterior de los espacios intertransversales entre C5 y C7.
- ✓ **Trapezio (5-6).** Punto medio del borde superior.
- ✓ **Supraespinoso (7-8).** Punto de origen supraescapular del borde medial.
- ✓ **Segunda costilla (9-10).** Segunda articulación osteocondral.
- ✓ **Epicóndilo lateral (11-12).** A 2 cm distal de los epicóndilos.
- ✓ **Glúteo (13-14).** Cuadrantes superiores externos de las nalgas, justo en el pliegue anterior del músculo.
- ✓ **Trocánter mayor (15-16).** Posterior a la protuberancia troncantérica.
- ✓ **Rodilla (17-18).** Almohadilla medial próxima a la articulación.

En 2010, el ACR actualizó dichos criterios con el fin de mejorar la detección de la fibromialgia en fases más precoces y optimizar su diagnóstico. Se establecieron tres condiciones para diagnosticar fibromialgia: 1) Superar unos límites determinados en dos escalas, una referente a un índice de dolor

generalizado (*widespread pain index*) y otra a una escala de gravedad de síntomas (*severity scale*); 2) haber presentado la sintomatología continuamente durante al menos 3 meses; y 3) que el dolor no pueda explicarse por otra patología. La incorporación de las dos escalas señaladas han supuesto un reconocimiento de síntomas tan característicos en este síndrome como son la fatiga, los trastornos del sueño, la rigidez articular, los problemas gastrointestinales, la depresión, o la ansiedad. Posteriormente, en 2011, se modificaron de nuevo estos criterios para contemplar la autoadministración de las escalas de síntomas por parte de los propios pacientes. A continuación se recogen los síntomas que evalúan estas dos escalas incorporadas a los nuevos criterios clasificatorios de la fibromialgia (ver Tabla 1) (Wolfe y cols., 2010; 2011):

Déficits cognitivos	Rigidez articular	Sueño no reparador
Dolor muscular	Nauseas	Pérdida/cambio del gusto
Síndrome del Colón Irritable	Ansiedad	Convulsiones
Fatiga / agotamiento	Dolor torácico	Ojo seco
Problemas de memoria	Visión borrosa	Respiración entrecortada
Debilidad muscular	Diarrea	Pérdida de apetito
Dolor de cabeza	Boca seca	Micción frecuente
Calambres abdominales	Picores	Erupciones
Entumecimiento / hormigueo	Sibilancias	Intolerancia al sol
	Fenómeno de Raynaud	Trastornos auditivos
Mareo	Urticaria	Equimosis frecuente
Insomnio	Tinnitus	Caída del cabello
Depresión	Vómitos	Micción frecuente
Estreñimiento	Acidez de estómago	Micción dolorosa
Dolor epigástrico	Aftas o llagas orales	Espasmos vesicales

Tabla 1. Conjunto de sintomatología evaluada por las escalas incorporadas a los nuevos criterios diagnósticos establecidos por el *American College of Rheumatology* en 2010.

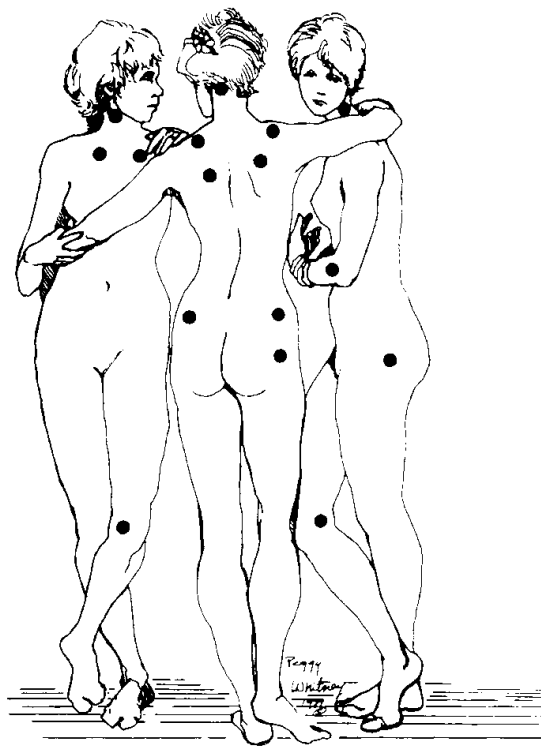


Figura 1. Localización de los 18 puntos establecidos como criterio para el diagnóstico de la fibromialgia por el *American College of Rheumatology* (Wolfe y cols., 1990). Imagen basada en el original de “*Las Tres Gracias*” del pintor francés Jean-Baptiste Regnault (1793), conservada en el Museo del Louvre.

1.1.2. Datos epidemiológicos

En vísperas de la publicación de datos actualizados por parte del nuevo Estudio de la Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en la Población Española (EPISER) 2016 (Seoane-Mato y cols., 2017), los datos disponibles referentes al año 2000 indican que la prevalencia de la fibromialgia en la población española mayor de 20 años se sitúa en torno al 2.4% (I.C. 95%, 1.5 - 3.2%), con un pico de incidencia en la franja de 40-49 años, y con un claro predominio de mujeres (motivo por el cual, en adelante, se utilizará el femenino para referirse a estas pacientes). Estos datos resultan equiparables con los encontrados en la población estadounidense en el famoso estudio epidemiológico sobre la fibromialgia de Wolfe (1995), en el que se estimó una prevalencia del 2.0%, siendo las tasas de prevalencia por edades considerablemente más elevadas a partir de los 50 años, y encontrando también una mayor proporción de mujeres (7:1). Estudios epidemiológicos más

recientes, como el de Wolfe y cols. (2013) sobre población germana, han estimado una prevalencia similar (2.1%) mediante el uso de los criterios diagnósticos actualizados por el ACR en 2010. Sin embargo, Jones y cols. (2013) pusieron a prueba la modificación de los nuevos criterios del 2010 (Wolfe y cols., 2011), observando que la tasa de prevalencia fue mayor para estos criterios en comparación con los criterios de 1990 y la primera versión de 2010, encontrando dentro de la misma población una prevalencia hasta tres veces más elevada. Con todo, White y cols. (2001) estiman que la prevalencia promedio del síndrome de fibromialgia en los países industrializados se sitúa en el rango del 0.5% al 5%, condicionando dicha cifra las características socioeconómicas de las distintas poblaciones estudiadas (Wolfe y cols., 1995).

La fibromialgia además presenta alta comorbilidad con otras entidades clínicas. Así, este síndrome es frecuentemente sufrido junto a diversas patologías médicas, entre las que adquirieron especial relevancia la concomitancia junto a otros de los denominados *síndromes de sensibilización central* tales como cefalea tensional crónica, el síndrome de fatiga crónica, colon irritable, o dolor temporo-mandibular. Por otro lado, se observa también una elevada incidencia de patologías psiquiátricas, entre las que predominan trastornos de afectivos y de ansiedad, destacándose especialmente el trastorno depresivo mayor, el distímico, el de pánico, las fobias simples y el trastorno por estrés postraumático (Arnold y cols., 2006; Epstein y cols., 1999; Hudson, Goldenberg, Pope, Keck, y Schlesinger, 1992; Wolfe y cols., 2010; Yunus y cols., 2007). Toda esta sintomatología, junto a los síntomas propios de la fibromialgia, hace que este síndrome genere una reducción grave de la funcionalidad de la persona, razón que explica los niveles reducidos de calidad de vida relacionada con la salud reportados por estas pacientes (Burckhardt, Clark, y Bennett, 1993; Mas, Carmona, Valverde y Ribas, 2008).

En España se estimó un coste sanitario anual (entre costes directos e indirectos) en torno a los 9.982€ por paciente en 2006 (Rivera y cols., 2009). Así, dada la alta prevalencia, comorbilidad y elevado consumo de recursos sanitarios puede concluirse que la fibromialgia constituye uno de los problemas de dolor crónico más graves del siglo XXI en los países desarrollados (Alijotas y cols., 2002). Siendo además destacable que estas pacientes informan no

sentirse completamente conformes con ningún tratamiento, lo que cuadra con el hecho de que no haya fármacos reconocidos por la Agencia Europea del Medicamento ni la Food & Drug Administration estadounidense, ni ningún otro tipo de intervención, que sea útil más allá que para paliar parte de los síntomas de esta patología. (Rivera y cols., 2006).

1.1.3. Etiología

La literatura muestra una gran variedad de potenciales factores etiológicos en relación con el desarrollo del síndrome de fibromialgia. Sin embargo, no ha sido encontrado un denominador común que pueda dar razón de la totalidad de casos que desarrollan este síndrome de dolor crónico. Por este motivo, la etiología de la fibromialgia sigue considerándose compleja y desconocida. Aún así, es posible distinguir determinados factores que habitualmente actúan como predisponentes de este síndrome (Bellato y cols., 2012).

Por un lado, el padecimiento de situaciones traumáticas o adversas, especialmente durante la infancia, tales como violencia o maltrato físico/psicológico o abuso sexual, parecen actuar como predisponentes al desarrollo de fibromialgia (Ciccone, Elliott, Chandler, Nayak y Raphael, 2005; Walker y cols., 1997). Además, estas experiencias podrían dar cuenta de la alta concomitancia de trastornos afectivos, de ansiedad, y estrés postraumático que, como se indicó anteriormente, son habituales en estas pacientes. El experimentar vivencias traumáticas/adversas parece aumentar, tanto la probabilidad de desarrollar fibromialgia, como la de padecer cualquiera de las psicopatologías mencionadas. Al mismo tiempo, los síntomas psicopatológicos podrían contribuir parcialmente a la génesis del dolor (Häuser y cols., 2013 Sherman y cols., 2000). Otros factores que también se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar fibromialgia son haber sufrido accidentes de tráfico, padecer enfermedades graves y/o de larga duración, y haber experimentado cirugías mayores (Buskila y Neumann, 2000; Greenfield, Fitzcharles y Esdaile, 1992; Waylonis y Perkins, 1994).

Sin embargo, los factores ambientales no pueden explicar por sí mismos la predisposición a la fibromialgia que presenta cada persona. De modo que la genética adquiere también un peso importante a la hora de determinar el nivel de vulnerabilidad hacia esta condición de dolor crónico. Una prueba clara de la relevancia de los factores genéticos es la elevada agregación familiar observada en fibromialgia, lo que se traduce en una mayor propensión a padecer este síndrome por parte de los familiares de estas pacientes en comparación al resto de la población (Arnold y cols., 2004; 2013; Pellegrino, Waylonis, y Sommer, 1989; Woolf, 1983). Son varios los genes implicados en la configuración del perfil genético de estas pacientes, destacándose el estudio de los polimorfismos de dos genes relacionados con los sistemas catecolaminérgico y serotoninérgico, el COMT (catechol-O-metiltransferasa) y los relacionados con la recaptación de la 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) como el 5-HTTLPR (Buskila y Sarzi-Puttini, 2006; Inanir y cols., 2014). De esta forma, aunque existe controversia respecto al peso que los polimorfismos de estos genes aportan a la susceptibilidad a la fibromialgia (Tander y cols., 2008), existe suficiente evidencia científica para confirmar una moderada influencia de éstos, y otros genes (p. ej., TAAR1, RGS4, CNR1, o GRIA4), en la configuración del perfil genético de las pacientes con fibromialgia (Cohen, Buskila, Neumann, y Ebstein, 2002; Kato, Sullivan, Evengård y Pedersen, 2006; Smith y cols., 2012). Pese a ello, ninguno de ellos por sí mismo resultaría determinante para el desarrollo de la patología.

La particular conjunción de genética y ambiente determinaría que, en unos casos y no en otros, se desencadene una serie de desequilibrios fisiológicos que caracterizan a estas pacientes: desregulaciones a nivel neuroendocrino en ejes hormonales como el simpático-adreno-medular o el hipotálamo-hipofisario-adrenocortical (Crofford y cols., 1994), anomalías en el sistema nervioso autónomo e inmunológico (Martínez-Lavín, 2004), y procesos de sensibilización en el sistema nervioso central (SNC) (Price y Staud, 2005); no estando sin embargo del todo claro cómo se desarrollaría este conjunto de alteraciones a nivel fisiológico (Abeles Pillinger, Solitar, y Abeles, 2007; Bradley, 2009).

1.2. Patofisiología de la Fibromialgia: Sensibilización central al dolor y déficits en los sistemas inhibitorios del dolor.

En consonancia con el paradigma explicativo actual, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha establecido como principal causa patofisiológica de la fibromialgia las alteraciones en los sistemas moduladores del dolor, particularmente relacionadas con procesos de sensibilización en el SNC. Así, la sensibilización central al dolor, asumida como principal causa de las anomalías nociceptivas de este síndrome, explicaría la amplificada y continuada percepción de dolor que reportan estas pacientes (Rivera y cols., 2006). Tal es así, que ha llegado a sugerirse una reconceptualización de la fibromialgia, junto a otros síndromes afines y habitualmente concomitantes (colon irritable, fatiga y cefalea tensional crónicas, etc.), bajo el denominador común de “síndromes de sensibilización central” (Yunus, 2007; Clauw, 2015).

La sensibilización central al dolor es un proceso fruto de la plasticidad neuronal, ya que conlleva cambios estructurales y funcionales del SNC. Este proceso se caracteriza por un estado mantenido de hiperexcitabilidad y excesiva eficacia sináptica en las neuronas del SNC implicadas en el procesamiento sensorial y nociceptivo (Clauw, 2015; Mendell y Wall, 1965; Woolf y Salter, 2000). A la facilitación a nivel supraespinal de las vías ascendentes moduladoras del dolor (Urban y Gebhart, 1999; Gebhart, 2004) se le ha de añadir los déficits en el funcionamiento de las vías inhibitorias-descendentes (Julien, Goffaux, Arsenault y Marchand, 2005; Price y Staud, 2005), lo que explica la ocurrencia de dolor espontáneo, dolor a estímulos inocuos (alodinia) o de baja intensidad (hiperalgesia), y dolor mantenido (Arkue-Barretnexea, Ortiz, Torre y Aguilera-Celorrio, 2007; Woolf, 2011).

Respecto a los procesos facilitatorios del dolor, la sensibilización central implica una facilitación en la transmisión sensorial y nociceptiva a lo largo de las vías ascendentes de la médula espinal que conducen los inputs hasta los centros superiores de integración nerviosa (Latremoliere y Woolf, 2009). Un mecanismo fisiológico que subyace a este estado prolongado de excesiva eficacia neuronal es la *potenciación a largo plazo* (PLP). La PLP consiste en un incremento mantenido de la eficacia de las sinapsis excitatorias,

fruto de someter a las neuronas implicadas en la transmisión a múltiples estímulos de forma repetida, que finalmente provocan una facilitación sináptica mantenida hasta un cierto tiempo tras el cese de la estimulación (Ji, Kohno, Moore y Woolf, 2003; Rygh y cols., 2005). Otro mecanismo fisiológico similar que también parece estar a la base de la sensibilización central es el efecto *windup*. El *windup* puede definirse como un aumento en la capacidad de respuesta de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal durante una estimulación repetida a una frecuencia e intensidad suficientes para activar las fibras amielínicas C (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli y Price, 2001; Staud, 2002). De esta manera, tanto en la PLP como en el *windup* se genera una despolarización permanente de la membrana celular debido a una reiterada estimulación. La diferencia estriba en que en la PLP el estado facilitatorio de disparo a nivel neuronal se mantiene incluso tras el cese de estímulos, y el efecto *windup* requiere de la estimulación repetida constante para mantenerse (Rygh y cols., 2005; Sandkühler, 2000; Svendsen, Tjølsen y Hole, 1997; Woolf, 2011). Así, se podría concluir que el *windup* es más propio de contextos experimentales y que la PLP podría explicar más adecuadamente la cronicidad característica del dolor de la fibromialgia (Castro-Lopes, 2007).

Adicionalmente, en el sentido más amplio del término, la sensibilización central al dolor no sólo se produce a nivel espinal, sino también cerebral. Se puede observar una mayor responsividad por parte de las estructuras y circuitos cerebrales relacionados con el procesamiento nociceptivo (*neuromatriz del dolor*) en respuesta a la estimulación aferente y que tiene como efecto una amplificación de la señal dolorosa. En pacientes con fibromialgia se ha encontrado una alteración en el procesamiento cognitivo de la información nociceptiva (Montoya, Pauli, Batra y Wiedemann, 2005). Así, son múltiples las evidencias acerca de sensibilización en áreas que involucran la matriz del dolor en pacientes con fibromialgia. En condiciones de dolor experimental se observa sobreactivación de diversas áreas de la neuromatriz del dolor, evaluadas a través de resonancia magnética funcional (p. ej., Gracely, Petzke, Wolf y Clauw, 2002; Pujol y cols., 2009) o respuestas anormales de flujo sanguíneo cerebral en áreas relacionadas con el procesamiento sensorial y afectivo del dolor (Duschek y cols., 2012; Montoro,

Duschek, Ladrón de Guevara y Reyes del Paso, 2016), elevación de neurotransmisores como el glutamato en áreas como la ínsula (Harris y cols., 2009), o una falta de inhibición ante la ocurrencia de estimulación nociceptiva de carácter repetitivo mostrada mediante potenciales corticales evocados (Montoya y cols., 2006). En su conjunto, esta evidencia permite concluir que la sensibilización en los centros y vías de procesamiento nociceptivo genera una amplificación de la respuesta dolorosa ante la llegada de estimulación sensorial o nociceptiva procedente de la médula espinal (Clauw, 2015).

Aparte de las anormalidades nociceptivas relacionadas con los procesos facilitatorios ascendentes de la médula espinal y la mayor responsividad a nivel cerebral ante estimulación sensorial y nociceptiva, el dolor característico de la fibromialgia es también consecuencia de la disfunción en los sistemas inhibitorios del dolor (Henriksson y Mense, 1994; Kosek y Hansson, 1997; Lautenbacher y Rollman, 1997). Los mecanismos fisiológicos implicados en estos sistemas inhibitorios se fundamentan en vías descendentes de tipo serotoninérgico, noradrenérgico y opioidérgico (Basbaum y Fields, 1978; Fields y Basbaum, 1978; Yunus, Dailey, Aldag, Masi y Jobe, 1992;). Los neurotransmisores involucrados en la inhibición descendente del dolor, como la serotonina o la noradrenalina muestran niveles anormalmente reducidos en estas pacientes (Millan, 2002; Russell, Vaeroy, Javors y Nyberg, 1992). Del mismo modo, las vías inhibitorias mediadas por la actividad de opioides endógenos tampoco muestran un funcionamiento adecuado en la fibromialgia (Julien y cols., 2005). Por el contrario, neurotransmisores implicados en la facilitación nociceptiva como la sustancia P se observan anormalmente elevados en estas pacientes (Russell y cols., 1994). Además, el estado de sensibilización central impide que se produzca la inhibición que normalmente ejercen las fibras A β , encargadas de la conducción de la información sensorial (Woolf y Doubell, 1994), sobre las vías nociceptivas A δ y C (Coderre, Katz, Vaccarino, Melzack, 1993; Scholz y Woolf, 2002).

1.3. Estudio y medición de la percepción del dolor en la fibromialgia.

Múltiples estudios se han realizado con el objetivo de identificar medidas de dolor clínico y de percepción del dolor (Gracely, Grant y Giesecke, 2003; Harris y cols., 2006). Ello indica la gran importancia que tiene la medición del dolor para la adecuada práctica clínica de las patologías de dolor crónico (Strong, 1999). La algometría o dolorimetría es la disciplina que se encarga de la evaluación y medición de la sensibilidad a la presión y percepción del dolor (Merskey y Spear, 1964). A pesar de presentar un claro elemento subjetivo en su valoración, la medición del dolor mediante algometría ha sido validada a través de pruebas objetivas tales como termografía u observación de la contracción muscular ante la evocación de estímulos potencialmente nocivos (Fischer, 1997). Así, aunque tanto la algometría de presión como la palpación digital (la ejercida por el reumatólogo mediante el dedo pulgar) han demostrado ser técnicas fiables y validas para efectuar el conteo de puntos *sensibles* en la fibromialgia, la comparación de ambas metodologías viene a recomendar el uso de algometría de presión en lugar de palpación manual como medida más fiable para llevar a cabo el diagnóstico (Cott y cols., 1992). No obstante, existe evidencia de que la utilización de algometría para examinar los puntos *sensibles* podría presentar similar exactitud diagnóstica al efectuarse sobre otros puntos corporales (Harden y cols., 2007). De forma que la mayor sensibilidad y especificidad diagnósticas parecen lograrse mediante la utilización conjunta del conteo de puntos *sensibles* y la medición de los umbrales de dolor en otras zonas corporales mediante algometría de presión (Gómez-Perretta y cols., 2015).

1.3.1. Medidas clásicas de dolor evocado

Las medidas de dolor evocado tradicionalmente más utilizadas en algometría son el umbral y tolerancia. En el contexto de la evocación de dolor por presión, la prueba de umbral se define como la mínima presión necesaria para inducir dolor o incomodidad, y la de tolerancia como la máxima presión que puede ser soportada sin realizar un esfuerzo extremo (Fischer, 1987).

Tanto el umbral como la tolerancia, ya sea por presión u otras modalidades de estimulación como la térmica o la eléctrica, han sido observados en niveles significativamente más bajos en pacientes con fibromialgia respecto a controles sanos (p. ej., Reyes del Paso, Garrido, Pulgar y Duschek, 2011; Sörensen, Graven-Nielsen, Henriksson, Bengtsson y Arendt-Nielsen, 1998). Estas medidas se han configurado como pruebas de la alodinia e hiperalgesia características de la fibromialgia, estableciéndose como medidas de percepción de dolor útiles y rápidas para facilitar la distinción de personas que padecen fibromialgia de aquellas sanas. Sin embargo, estas medidas no cuentan por sí mismas con la suficiente exactitud diagnóstica para diferenciar el síndrome de fibromialgia de otras patologías de dolor crónico (Cheatham, Kolber, Mokha, y Hanney, 2018). Además, ni umbral, tolerancia, o conteo de los puntos *sensibles* han logrado asociarse aceptablemente con el dolor clínico reportado por estas pacientes (Geisser y cols., 2007; Triñanes, González-Villar, Gómez-Perretta y Carrillo de la Peña, 2014) ni con la severidad de la sintomatología que conlleva este síndrome (Aparicio y cols., 2001).

Las clásicas medidas de umbral y tolerancia pertenecen a lo que se llaman índices de dolor evocado de carácter estático, es decir, que evalúan la percepción o respuesta al dolor ante un estímulo aislado presentado al individuo en un estado nociceptivo basal. Estas medidas estáticas no examinan específicamente el nivel de sensibilización central al dolor, viéndose además influenciadas por la sensibilidad al dolor propia de cada persona independientemente del padecimiento o no de alguna condición de dolor crónico (Arendt-Nielsen y Yarnitsky, 2009; Eisenberg, Midbari, Haddad y Pud, 2010; Marcuzzi, Wrigley, Dean, Adams y Hush, 2017).

1.3.2. Índices de dolor evocado de carácter dinámico.

En comparación con las medidas de dolor evocado estáticas, los índices de dolor de carácter dinámico reflejan la respuesta al dolor ante estímulos presentados de forma repetida, consiguiendo así examinar específicamente el nivel de sensibilización central al dolor y los procesos inhibitorios descendentes a nivel de la médula espinal. Dado que la

patofisiología de la fibromialgia tiene que ver con sensibilización a nivel del SNC, estos índices parecen más idóneos para reflejar dicha condición (Arendt-Nielsen y cols., 2009; Eisenberg y cols., 2010; Marcuzzi y cols., 2017). Dos índices de dolor evocado dinámicos ampliamente usados en el estudio y estimación de los procesos de sensibilización central en la fibromialgia son la sumación temporal del dolor y la modulación del dolor condicionado.

La Modulación del Dolor Condicionado (MDC), conceptualizada como una medida de la capacidad del cerebro para regular el dolor a través de la inhibición descendente a nivel espinal, se produce cuando un dolor (condicionante) ocasionado por un estímulo doloroso genera una reducción de un segundo dolor (condicionado) motivado por otro estímulo en otra localización corporal. Dicho efecto está detrás del paradigma conocido como “el dolor inhibe el dolor” (Yarnitsky, 2010). Así, la baja eficiencia en la MDC encontrada en fibromialgia prueba el déficit en la inhibición del dolor a través de los sistemas inhibitorios descendentes en estas pacientes (Gerhardt, Eich, Treede y Tesarz, 2017; Kosek y Hansson, 1997; Potvin y Marchand, 2016).

Por otra parte, la Sumación Temporal del Dolor (STD), definida como el incremento en la percepción del dolor dependiente de la frecuencia de la estimulación dolorosa y no de la magnitud del estímulo doloroso es un índice de carácter dinámico cuya base se encuentra en el fenómeno anteriormente descrito de windup (producido en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal) (Serra, 2007). La STD puede conceptualizarse como un índice de sensibilización central al dolor. Así, posibles factores explicativos de este fenómeno tales como un sesgo perceptivo de exageración del dolor debido al matiz reiterativo de los estímulos, o la influencia de sensibilización a nivel periférico (en los nociceptores cutáneos) han sido descartados (Woolf, 2011). Por tanto, adquiere consistencia la idea de que la STD es resultado de procesos de corte central (Staud, Bovee, Robinson y Price, 2008). Además, la STD disminuye con la administración de inyecciones de ketamina, un antagonista de los receptores NMDA, claves en los procesos de sensibilización anteriormente descritos (Graven-Nielsen y cols., 2000). Así, distintos protocolos de STD se han utilizado en pacientes con fibromialgia, observándose una elevada STD que refleja claramente el alto nivel de sensibilización central de

estas pacientes (Price y cols., 2002; Staud y cols., 2001; Staud y cols., 2003; Staud, Robinson, y Price, 2007).

Sin embargo, la STD parece mostrar ciertas limitaciones como marcador de sensibilización central. Primero, la STD no es un fenómeno exclusivo de la fibromialgia, sino que también es observada en sujetos sanos y aquejados de otras condiciones de dolor crónico (Arendt-Nielsen y cols., 2010; Goubert y cols., 2017; Staud y cols., 2003). Además, la STD no es siempre observada en fibromialgia, sino que resulta ausente en una significativa proporción de estas pacientes (Potvin, Paul-Savoie, Morin, Bourgault y Marchand, 2012). De manera que, aunque la STD se muestra como un índice de dolor dinámico con suficiente fiabilidad (Kong, Johnson, Balise, y Mackey, 2013; Kvistgaard Olsen y cols., 2017), no presenta una adecuada exactitud diagnóstica. En segundo lugar, la sensibilización central que subyace al fenómeno de la STD parece estar principalmente basada en el proceso fisiológico del windup, requiriéndose de la administración de una serie de estímulos dolorosos repetidos a una frecuencia de al menos 0,33Hz (un estímulo cada tres segundos) para elicitar STD (Woolf, 2011). Por otro lado, es cierto que en fibromialgia ha sido evidenciado un incremento progresivo de la intensidad dolorosa en respuesta a estimulación repetida en frecuencias más bajas que 0,33Hz (Staud, Price, Robinson, Mauderli y Vierck, 2004). Este hecho podría sugerir que la sensibilización central propia de estas pacientes se fundamenta no solo en el windup, sino en otros procesos de plasticidad neuronal como la PLP, la cual se distingue por su efecto mantenido de facilitación sináptica incluso tras el cese de la estimulación. Por último, la magnitud de las respuestas de STD no parecen relacionarse con los niveles de dolor clínico informados por las pacientes con fibromialgia. No obstante, las *aftersensations*, definidas como las valoraciones de dolor percibido efectuadas una vez terminadas cada una de las series de dolor repetido que componen los protocolos tradicionales de STD, sí que guardan relación con la severidad del dolor clínico informado por las pacientes (Staud, Weyl, Riley y Fillingim, 2014). Así, mientras las valoraciones de dolor en la STD son emitidas para cada uno de los estímulos de cada serie del protocolo (cada 3 segundos

aproximadamente), las valoraciones de las aftersensations se producen solamente en el intervalo entre cada una de las series (cada 15-30 segundos).

Es por tanto lógico hipotetizar la existencia de un índice de dolor evocado dinámico que refleje la sensibilización central propia de la fibromialgia y que tenga similar funcionamiento a la STD, tanto respecto al incremento progresivo del dolor, como al matiz reiterativo de la estimulación dolorosa. Sin embargo, este hipotético índice debería partir de una frecuencia de estimulación menor, basada en un intervalo inter-estímulos semejante al periodo habido entre las aftersensations de los protocolos de STD. Así, en términos generales, surgen los principales objetivos de investigación que aborda la presente tesis doctoral.

1.3.3. Influencia de factores psicológicos en la medición del dolor.

Finalmente, en el contexto de la medición del dolor, es necesario conocer y tener en cuenta el efecto modulador que presentan diversos factores psicológicos sobre la percepción del dolor. En primer lugar se destaca el importante papel que juega la catastrofización en la modulación del dolor (Edwards, Bingham, Bathon y Haythornthwaite, 2006). Ésta constituye uno de los factores psicológicos más relevantes y con más clara influencia en la modulación nociceptiva, tanto en el dolor evocado por medidas estáticas (Gracely y cols., 2004), como por indicadores dinámicos como la MDC (Weissman-Fogel, Sprecher y Pud, 2008) o la STD (Rhudy y cols., 2011; Robinson, Bialosky, Bishop, Price y George, 2010). Aun así se encuentra algún estudio, como el de Lambin y cols. (2011), donde no se halla relación entre catastrofización y dolor experimental. Pese a esto, Gracely y cols. (2004) encontraron a través de pruebas de neuroimagen que los altos niveles de catastrofización se asocian con mayor activación de localizaciones cerebrales relacionadas con la neuromatriz del dolor (corteza prefrontal dorsolateral, corteza frontal medial, amígdala, etc.), áreas bien conocidas por su relación con la atención y anticipación al dolor y con sus emociones. En consonancia con lo anterior, el neuroticismo aparece como otro factor relevante, ya no tanto por su modulación directa sobre la percepción nociceptiva, sino más bien por el

papel mediador que dicho factor de personalidad desempeña en la asociación entre catastrofización e intensidad de dolor percibida (Goubert, Crombez y Van Damme, 2004; Martínez, Sánchez, Miró, Medina y Lami, 2011). La ansiedad ha sido también examinada a este respecto, encontrándose disparidad de resultados. De un lado, tanto la ansiedad fisiológica (Sánchez, Martínez, Miró y Medina, 2011) como el miedo específico al dolor (Robinson y cols., 2010) parecen ser los dos factores relacionados con la ansiedad que más claramente se han visto asociados con la percepción del dolor. Por otro lado, los constructos de ansiedad estado y rasgo se han visto también asociados con la intensidad de dolor percibida (Tang y Gibson, 2005). Finalmente, en cuanto al estado de ánimo, y específicamente los niveles de depresión, existe mayor controversia. Algunos autores defienden el papel modulador del estado de ánimo depresivo en la percepción sensorial y nociceptiva (Dickens, McGowan y Dale, 2003), mientras que otros sugieren la involucración de factores mediadores como la ansiedad para explicar la asociación entre depresión y percepción del dolor (Adler y Gattaz, 1993). Otros autores directamente concluyen que no existe dicha asociación, apoyando su opinión en que el afecto negativo y la percepción del dolor se sustentan en mecanismos fisiológicos diferenciados (Jensen y cols., 2010). Por tanto, aunque no está totalmente clara la influencia de los factores psicológicos en la percepción del dolor, se puede concluir que al menos en líneas generales la cognición, emoción, y el propio contexto tienen la capacidad de influir, en mayor o menor medida, sobre la percepción del dolor (Tracey y Mantyh, 2007). De esta forma, resulta de obligada consideración evaluar y controlar los potenciales factores psicológicos moduladores del dolor con el fin de llevar a cabo una correcta valoración e interpretación de las medidas de dolor evocado.

1.4. Disfunción de la hipoalgesia inducida por presión arterial en la fibromialgia.

Es extensa la literatura que avala la relevante participación del sistema cardiovascular en la inhibición del dolor. Los niveles basales de presión arterial (PA) se encuentran asociados inversamente con la percepción del dolor en

individuos sanos (Bruehl, Carlson y McCubbin, 1992; Ditto, D'Antono y Dupuis, 2007; Duschek, Dietel, Schandry y Reyes del Paso, 2009; France, 1999; France y Ditto, 1996; Hagen y cols., 2005; McCubbin y Bruehl, 1994; Page y France, 1997; Reyes del Paso y Perales, 2011), efecto que ha venido a denominarse *hipoalgesia inducida por hipertensión*. A este respecto, estudios con sujetos hipertensos han venido a corroborar esta hipoalgesia ante estimulación dolorosa de carácter agudo (Ghione, Rosa, Mazzasalma y Panattoni, 1988; Sheps y cols., 1992). Distintos mecanismos parecen encontrarse involucrados en este efecto hipoalgesico, abarcando desde el sistema opioide endógeno y los receptores α_2 -adrenergicos, hasta la implicación del reflejo baroreceptor (Bruehl y cols., 2010; Chung y cols., 2008; McCubbin, Helfer, Switzer, Galloway y Griffith, 2006; Maixner, Fillingim, Kincaid, Sigurdsson y Harris, 1997). El baroreflejo desempeña un papel fundamental no sólo en la regulación de la actividad cardiaca y vasomotora, sino también en la modulación de la actividad del SNC (Rau y Elbert, 2001). Cuando se genera un dolor agudo, se desencadena de forma refleja una excitación de la rama simpática del sistema nervioso autónomo que conlleva un aumento de la PA (Reis, Ruggiero y Morrison, 1989; Stornetta, Morrison, Ruggiero, y Reis, 1989). A su vez, este incremento en PA estimula los baroreceptores carótidos y aórticos y, a través de su conexión con el núcleo del tracto solitario, desencadena una respuesta aferente hacia el cerebro (Bruehl y Chung, 2004), que produce un efecto inhibitorio generalizado a nivel del SNC (Duschek, Werner y Reyes del Paso, 2013; Mini, Rau, Montoya, Palomba y Birbaumer, 1995; Reyes del Paso, González, Hernández, Duschek y Gutiérrez, 2009) que incluye una reducción de la percepción dolorosa (Ditto, Sita y Miller, 2000; Duschek, Mück y Reyes del Paso, 2007; Rau y Elbert, 2001; Reyes del Paso, Montoro, Muñoz-Ladrón de Guevara, Duschek y Jennings, 2014). De este modo, la hipoalgesia inducida por PA forma parte de un circuito de retroalimentación inhibitoria cuyo objetivo es mantener la homeostasis cardiovascular ante la ocurrencia de estímulos dolorosos (Ghione, 1996).

Sin embargo, muchos son los trabajos que han observado que la relación inversa entre PA y percepción del dolor está reducida o ausente en varias condiciones de dolor crónico, sugiriendo una disfuncionalidad del

mecanismo de hipoalgesia inducida por PA en este tipo de pacientes (Bragdon y cols., 2002; Brody y cols., 1997; Bruehl, Chung, Ward, Johnson y McCubbin, 2002; Chung y cols., 2008; Maixner y cols., 1997). Sin embargo, esta hipoalgesia mediada por la PA no ha sido aún examinada específicamente en fibromialgia. No obstante, se han observado diversas alteraciones a nivel autonómico y cardiovascular en este síndrome. Entre éstas se incluyen: mayor tasa cardíaca, menor PA, sensibilidad del baroreflejo deficitaria, o reactividad cardiovascular reducida ante estresores físicos y psicológicos (Chalaye, Lafrenaye, Goffaux y Marchand, 2014, Furlan y cols., 2005; Reyes del Paso, Garrido, Pulgar, Martín-Vázquez y Duschek, 2010; 2011; Thieme y cols., 2006; Zamunér y cols., 2015). Así, alguna de estas alteraciones podría relacionarse con la disfunción del mecanismo de hipoalgesia mediada por PA.

Con todo, los anteriores resultados se basan en estudios realizados usando medidas de carácter estático como el umbral o la tolerancia, lo que podría suponer cierta limitación en la completa exploración de los mecanismos pro- y anti- nociceptivos implicados en la hipoalgesia inducida por PA y su relación con la sensibilización central. A pesar de ello, resulta complicado encontrar estudios que exploren la asociación entre PA y percepción del dolor en pacientes con dolor crónico que empleen medidas de dolor dinámicas que indiquen el nivel de sensibilización central. De hecho, no hay evidencia de ningún estudio a este respecto en pacientes con fibromialgia. Un estudio de Chung y Bruehl. (2008) utilizando STD como índice de dolor evocado dinámico, corroboró los resultados de falta de asociación entre PA y percepción del dolor anteriormente hallados a través de medidas estáticas, en pacientes con dolor crónico (específicamente con dolor lumbar crónico). Sin embargo, este y otros estudios empleando STD como índice de dolor dinámico, parecen constatar el efecto de hipoalgesia inducida por PA encontrado previamente en sujetos sanos mediante el uso de medidas estáticas (Bruehl y cols., 2002; Fillingim y Maixner, 1996). Por tanto, dado el vacío existente en el estudio de la modulación del dolor por la PA en fibromialgia, está justificada la puesta en marcha de estudios que examinen la asociación entre PA y percepción del dolor en este síndrome que utilicen conjuntamente indicadores de dolor evocado estáticos y dinámicos.

2. OBJETIVOS

A continuación se presentan los objetivos de investigación que aborda la presente tesis doctoral:

1. Estudiar la utilidad de un protocolo de Dolor Evocado Lentamente Repetido (DELR) como indicador de sensibilización al dolor en pacientes con fibromialgia utilizando un intervalo entre estímulos significativamente mayor que en los protocolos de STD. En este objetivo se analizarán las siguientes cuestiones:

- a.** Estimar la exactitud diagnóstica del protocolo de DELR para diferenciar pacientes con fibromialgia de mujeres sanas.
- b.** Examinar la asociación entre la sensibilización fruto del DELR y el dolor clínico reportado por las pacientes con fibromialgia
- c.** Explorar las asociaciones entre la sensibilización al dolor evocada por DELR y las respuestas a medidas de dolor estáticas (Umbral y Tolerancia).

2. Comparar la sensibilización al dolor evocada por DELR en pacientes con fibromialgia con la obtenida con un índice estandarizado de sensibilización central como la STD.

3. Examinar la utilidad clínica del índice de sensibilización por DELR como potencial marcador diagnóstico de fibromialgia frente a otra condición de dolor crónico, específicamente artritis reumatoidea. En este objetivo se analizarán dos cuestiones:

- a.** Determinar la sensibilidad y especificidad diagnósticas del protocolo DELR para distinguir entre pacientes con fibromiagia y artritis reumatoide.
- b.** Explorar la naturaleza central vs. periférica de la sensibilización por DELR.

4. Evaluar la fiabilidad test-retest del protocolo de DELR.

5. Analizar el efecto de hipoalgesia inducida por PA en pacientes con fibromialgia, en comparación con participantes sanas, usando indicadores de dolor estáticos (Umbral y Tolerancia) y el protocolo por DELR como indicador dinámico que refleja la sensibilización al dolor propia de la fibromialgia.

Cada uno de los objetivos arriba expuestos son tratados en los artículos que se presentan seguidamente. Como una derivación del objetivo quinto, se anexa a la presente tesis doctoral un trabajo realizado paralelamente al desarrollo de la misma (de la Coba, Bruehl, Garber, Craig y Walker, 2018). Este estudio abordó la cuestión de si la curación del dolor crónico implica una recuperación de la disfunción observada en el mecanismo de hipoalgesia inducida por PA en el dolor crónico (Bragdon y cols., 2002; Brody y cols., 1997; Bruehl y cols., 2002; Chung y cols., 2008; Maixner y cols., 1997). Mediante el uso conjunto de medidas de umbral-tolerancia y STD se examinó la modulación del dolor por la PA en pacientes con y sin curación del dolor crónico. Los resultados mostraron como la medida de tolerancia, en comparación a los demás indicadores de dolor, evidenció cierta recuperación del efecto de hipoalgesia inducida por PA en aquellos individuos cuyo dolor crónico había desaparecido; lo que tradujo en un restablecimiento, al menos parcial, de los mecanismos inhibitorios del dolor en las personas que han dejado de padecer dolor crónico (de la Coba y cols., 2018).

3. ESTUDIOS

3.1. ESTUDIO 1

De la Coba, P., Bruehl, S., Moreno-Padilla, M., & Reyes del Paso, G.A. (2017). Responses to Slowly Repeated Evoked Pain Stimuli in Fibromyalgia Patients: Evidence of Enhanced Pain Sensitization. *Pain Medicine*, 18, 1778-1786.

DOI: [10.1093/pm/pnw361](https://doi.org/10.1093/pm/pnw361)

ABSTRACT

Objective: The pathophysiology of fibromyalgia has been related to central pain sensitization. This study tested a laboratory protocol evaluating responses to slowly repeated evoked pain stimuli (SREP) that may index central pain sensitization in fibromyalgia.

Design: A between-subjects controlled laboratory study.

Subjects: Twenty-four fibromyalgia patients and 24 healthy participants.

Methods: A SREP protocol was administered to all subjects, consisting of a single series of nine low-intensity pressure stimuli of five-second duration and thirty-second interstimulus interval. Subjective evoked pain intensity was assessed with a visual analogical scale. Clinical fibromyalgia pain was assessed with the McGill Pain Questionnaire.

Results: Perceived pain intensity increased during the SREP protocol in fibromyalgia patients but not in healthy participants. Neither pain threshold nor pain tolerance was associated with SREP. Degree of SREP sensitization was associated with McGill Pain Questionnaire-Sensory ratings of fibromyalgia pain. The effect size for differences between the fibromyalgia and healthy control groups was greater, and the overlaps of the groups distributions lower, for SREP sensitization than for traditional evoked pain measures of pain threshold and tolerance. SREP demonstrated higher specificity in discriminating fibromyalgia and control groups relative to pain threshold or tolerance.

Conclusions: A protocol employing a single series of nine low-suprathreshold-intensity slowly repeated pain stimuli elicits increased perceived pain in fibromyalgia patients, consistent with central sensitization despite relatively long interstimulus intervals. SREP appears to be more useful than traditional evoked pain threshold tolerance measures in terms of predicting levels of clinical pain and discriminating between fibromyalgia patients and healthy individuals.

3.2. ESTUDIO 2

De la Coba, P., Bruehl, S., Galvez-Sánchez, C.M., & Reyes del Paso, G.A. (2018). Slowly Repeated Evoked Pain (SREP) as a Marker of Central Sensitization in Fibromyalgia: Diagnostic Accuracy and Reliability in Comparison with Temporal Summation of Pain. *Psychosomatic Medicine*, 80, 573-580.

DOI: [10.1097/PSY.0000000000000599](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000599)

ABSTRACT

Objective: This study examined the diagnostic accuracy and test-retest reliability of a novel dynamic evoked pain protocol (slowly repeated evoked pain [SREP]) compared with temporal summation of pain (TSP), a standard index of central sensitization.

Methods: Thirty-five fibromyalgia (FM) patients and 30 rheumatoid arthritis (RA) patients completed, in pseudorandomized order, a standard mechanical TSP protocol (10 stimuli of 1-second duration at the thenar eminence using a 300-g monofilament with 1 second interstimulus interval) and the SREP protocol (9 suprathreshold pressure stimuli of 5-second duration applied to the fingernail with a 30-second interstimulus interval). To evaluate reliability for both protocols, they were repeated in a second session 4–7 days later.

Results: Evidence for significant pain sensitization over trials (increasing pain intensity ratings) was observed for SREP in FM ($p < .001$) but not in RA ($p = .35$), whereas significant sensitization was observed in both diagnostic groups for the TSP protocol ($p < .008$). Compared with TSP, SREP demonstrated higher overall diagnostic accuracy (87.7% versus 64.6%), greater sensitivity (0.89 versus 0.57), and greater specificity (0.87 versus 0.73) in discriminating between FM and RA patients. Test-retest reliability of SREP sensitization was good in FM (intraclass correlations = 0.80), and moderate in RA (intraclass correlations = 0.68).

Conclusions: SREP seems to be a dynamic evoked pain index tapping into pain sensitization that allows for greater diagnostic accuracy in identifying FM patients compared with a standard TSP protocol. Further research is needed to study mechanisms underlying SREP and the potential utility of adding SREP to standard pain evaluation protocols.

3.3. ESTUDIO 3

De la Coba, P., Bruehl, S., & Reyes del Paso, G.A.
Blood Pressure-Related Pain Modulation in
Fibromyalgia: Differentiating between Static versus
Dynamic Pain Indicators.
International Journal of Psychophysiology.
under review.

ABSTRACT

Introduction: Resting blood pressure (BP) has been found to be inversely associated with evoked pain responsiveness in healthy populations. However, some reports suggest that BP-related pain modulation may be dysfunctional in chronic pain patients. This study examined whether BP-related pain modulation, indexed by both static and dynamic evoked pain responses, is altered in fibromyalgia (FM) patients compared to pain-free individuals.

Method: Pain threshold and tolerance as static evoked pain measures and slowly repeated evoked pain (SREP) as a dynamic evoked pain index were measured in 30 FM patients and 27 healthy controls. BP was continuously recorded throughout a 5 minute pre-pain rest period.

Results: SREP sensitization was observed only in the FM group. Higher BP predicted elevated pain threshold and tolerance in healthy individuals, but not in FM. Conversely, BP was inversely associated with SREP sensitization in FM whereas no association was found in healthy controls.

Conclusions: Static evoked pain measures suggested BP-related pain inhibitory dysfunction in FM. In contrast, for pain sensitization as indexed by SREP, FM displayed the expected BP-related inhibitory effects. BP-related pain modulation is manifested in FM differentially for static versus dynamic pain indicators. Use of both types of evoked pain measures may be valuable in the study of mechanisms underlying altered pain modulatory systems in FM.

* NOTA. *Publicado finalmente 6 meses después de la defensa de la tesis doctoral, como:* De la Coba, P., Bruehl, S., Duschek, S., y Reyes del Paso, G.A. (2018). Blood pressure-related pain modulation in fibromyalgia: Differentiating between static versus dynamic pain indicators. *International Journal of Psychophysiology*, 134, 79-85. DOI: [10.1016/j.ijpsycho.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.10.006)

4. DISCUSIÓN GENERAL DE RESULTADOS

La disponibilidad de un marcador diagnóstico capaz de identificar y estimar el nivel de sensibilización central al dolor subyacente al síndrome de fibromialgia es aún una tarea pendiente para los investigadores que trabajan en pos de dilucidar los entresijos de esta compleja condición de dolor crónico. Como puede extraerse de los objetivos anteriormente descritos, la presente tesis doctoral se ha centrado en la exploración de un protocolo de dolor evocado lentamente repetido (DELR) que pudiera ser conceptualizado como un índice de dolor experimental de carácter dinámico capaz de señalar la presencia de procesos de sensibilización a nivel del SNC en pacientes con fibromialgia. A su vez, dicha medida de dolor debiera relacionarse con el dolor clínico reportado por las pacientes. Además, este trabajo indaga acerca de las ventajas que supone la utilización de medidas de dolor dinámicas frente al uso de las medidas clásicas de carácter estático como el umbral y la tolerancia, las cuales quizá sean menos específicas de los procesos de sensibilización central característicos del dolor en la fibromialgia. Adicionalmente, también se explora el efecto modulador que tiene la PA sobre el dolor en pacientes con fibromialgia. El efecto de hipoalgesia inducida por la PA ha sido estudiado mediante las medidas clásicas de dolor, estando presente en personas sanas y ausente en pacientes con dolor crónico. Este trabajo aborda la exploración del efecto hipoalgésico modulado por la PA, no sólo a través de medidas estáticas, sino también mediante el uso de un índice de dolor dinámico, con el objetivo de obtener información más específica sobre qué mecanismos estarían implicados en la modulación anormal del dolor que ejerce la PA en pacientes con dolor crónico (particularmente en fibromialgia, donde no se encuentran estudios al respecto). A continuación se discuten los resultados hallados en cada uno de los estudios que conforman la presente tesis doctoral.

El estudio 1 abordó el primer objetivo general de la tesis, el cual busca estudiar la utilidad clínica del protocolo de DELR como indicador de sensibilización al dolor en pacientes con fibromialgia, empleando para ello un intervalo entre estímulos significativamente mayor al utilizado en los protocolos de Sumación Temporal de Dolor (STD). Se discuten seguidamente los resultados encontrados. Primeramente, se evidenció una respuesta exclusiva

de sensibilización al dolor en las pacientes con fibromialgia, no encontrada en las mujeres sanas que participaron como controles. Esta respuesta de sensibilización consistió en un incremento en la percepción dolorosa ante la presentación del protocolo de DELR, del cual posteriormente se derivó el índice de sensibilización por DELR (calculado a través de la diferencia entre la primera y la última valoración de dolor de la serie de estímulos). Además, aunque las medidas estáticas de umbral y tolerancia también reflejaron la hiperalgesia característica de las pacientes con fibromialgia (menor umbral y tolerancia), la exactitud diagnóstica del índice de sensibilización por DELR fue considerablemente mayor en la discriminación entre pacientes y mujeres sanas en comparación con las medidas de dolor estáticas. Asimismo, el mayor tamaño del efecto y menor solapamiento en las distribuciones de grupo observados para el índice de DELR respecto al umbral y la tolerancia, sugieren una mayor afinidad de la sensibilización por DELR respecto a las medidas de dolor estáticas en cuanto a los mecanismos patofisiológicos de la fibromialgia. Un resultado añadido fue la corroboración de la idoneidad de aplicar estímulos de intensidad baja-moderada, calibrados individualmente respecto a la sensibilidad al dolor de cada persona para propiciar una óptima respuesta de sensibilización, ya que la sensibilidad basal al dolor de cada individuo podría afectar al grado de sensibilización elicitada.

Por otro lado, se encontró que los niveles de dolor clínico reportados por las pacientes con fibromialgia se asociaron con el índice de sensibilización por DELR, lo que contrastó con la falta de asociación observada con las medidas de umbral y tolerancia. Esto último resultó coherente con la débil relación usualmente encontrada entre dolor clínico y las medidas estáticas de dolor (Harris y cols., 2006). No obstante, la literatura muestra también una débil asociación entre el dolor clínico y STD (índice dinámico) (Staud, 2004; Staud y cols., 2014), lo que no coincide con lo observado en la sensibilización por DELR. Por ello, no sólo hipotetizamos diferencias entre los factores subyacentes a la sensibilización por DELR y las medidas estáticas, sino también respecto a la respuesta de STD. Además el proceso de *windup* que subyace a la STD (Anderson y cols., 2013, Price, Hu, Dubner y Gracely, 1977; Staud y cols., 2003; 2008) no podría ser atribuible a una estimulación repetida

a tan baja frecuencia como la del protocolo de DELR (10 veces mayor que los 0.33 Hz necesarios para la STD). De modo que más bien se apunta a que los mecanismos subyacentes de la sensibilización por DELR tendrían más que ver con los que fundamentan las *aftersensations*, las cuales, aparte de compartir con el DELR un largo intervalo temporal entre valoraciones de dolor, se asocian con los informes de dolor clínico de las pacientes. De ser así, quizá se podría encontrar el fundamento de la sensibilización por DELR en un fenómeno de despolarización permanente de las neuronas del asta dorsal de medula espinal (provocado ante la reiterada estimulación de las mismas por el proceso de potenciación a largo plazo, PLP). De este modo, se hipotetiza que la sensibilización por DELR refleja sensibilización central al dolor, concretamente una facilitación mantenida de la transmisión nociceptiva a través de las vías aferentes de la médula espinal basada en la activación repetida de las fibras nociceptivas amielínicas C.

Sin embargo, el hecho de no haber generado STD en este estudio con el fin de poder compararla directamente con la sensibilización por DELR, ni tampoco disponer de una medición directa de la actividad a nivel espinal o cerebral, dificulta el análisis de los mecanismos que explican la sensibilización por DELR. Además, la sensibilización por DELR no puede descartar influencias como la amplificación en la percepción del dolor debido a una mayor activación de zonas cerebrales implicadas en el procesamiento sensorial, emocional y cognitivo del dolor (Montoya y cols., 2005; 2006); ni tampoco la implicación de procesos de sensibilización a nivel periférico (de los nociceptores). Por otro lado, sí que fue controlado uno de los principales factores psicológicos con potencial para influir en la percepción del dolor, la catastrofización (Edwards y cols., 2006), cuya posible influencia en la emisión de la respuesta de incremento de dolor quedó descartada.

El estudio 2 se encargó de cubrir los objetivos generales 2, 3 y 4, aparte de abordar algunas de las limitaciones anteriormente descritas en el estudio 1. Este estudio persigue: 1) comparar la sensibilización evocada por el DELR con un índice estandarizado de sensibilización central como la STD (la cual ha sido profundamente estudiada); 2) determinar la exactitud diagnóstica del protocolo de DELR para discriminar pacientes con FM (caracterizados por

sensibilización central) de pacientes caracterizados por sensibilización periférica como la artritis reumatoide; y 3) evaluar la fiabilidad test-retest del protocolo de DELR. Sus resultados se discuten a continuación.

En primer lugar, el protocolo de DELR elicó nuevamente un patrón de sensibilización exclusivo para el grupo de fibromialgia, no observándose aumento en la percepción del dolor en las pacientes con artritis reumatoide (de forma similar a lo encontrado en el Estudio 1 con mujeres sanas). Este hallazgo sitúa a la sensibilización por DELR más cerca de la sensibilización central que de la periférica, existiendo la posibilidad de poder erigirse como un marcador genérico de sensibilización central, o específico de fibromialgia. En contraposición, el protocolo de STD generó una respuesta de sensibilización al dolor tanto en fibromialgia como en artritis, lo que es coherente con los resultados de la literatura que muestran ocurrencia de STD en distintas condiciones de dolor crónico (Arendt-Nielsen y cols., 2010; Dengler-Crish, Bruehl y Walker, 2011). Debe notarse además que, a diferencia de la sensibilización por DELR, los patrones de incremento del dolor de la STD describieron una intensidad dolorosa promedio mayor en las pacientes con fibromialgia que en las de artritis, lo que puede ser explicado por la falta de calibración individual respecto a la sensibilidad al dolor basal de cada participante. Así, la mayor hiperalgesia de la fibromialgia podría explicar la mayor valoración promedio de intensidad del dolor percibida por parte de estas pacientes respecto a las de artritis reumatoide en el protocolo de STD; lo que no ocurrió en el DELR, en el cual sí hubo calibración individual de la intensidad subjetiva del dolor. Respecto a las medidas estáticas de umbral y tolerancia, no se asociaron ni con la sensibilización por DELR, ni con la STD, como señalan otros trabajos (Bhalang, Sigurdsson, Slade y Maixner, 2005; Marcuzzi y cols., 2017), es decir, que las medidas de dolor estáticas no se asociaron con las de carácter dinámico. Esto refuerza la idea de que las medidas estáticas son medidas más generales de sensibilidad al dolor que reflejan tanto efectos de la inhibición descendente como de los procesos de facilitación ascendentes, mientras que los índices de dolor dinámicos tendrían más específicamente que ver con los procesos de facilitación ascendente del dolor. Por otro lado, las diferencias de grupo en las respuestas a los protocolos de DELR y STD

(sensibilización por DELR sólo en fibromialgia vs. STD en ambas condiciones de dolor), unidas a la gran proporción de varianza explicada no compartida por ambos índices (78%), sugiere la existencia de diferencias en los mecanismos que subyacen a ambos índices de dolor dinámicos.

En cuanto a la utilidad diagnóstica de la sensibilización por DELR, su mayor exactitud respecto a la STD y las medidas estáticas, permitió clasificar con una tasa de acierto óptima a las pacientes con fibromialgia. Así, la sensibilización por DELR destacó especialmente por su bajo número de falsos positivos respecto a las medidas de umbral y tolerancia, y su menor número de falsos negativos respecto a la STD. El protocolo de DELR podría suponer una herramienta útil para la discriminación de las pacientes con fibromialgia respecto a otras condiciones de dolor crónico. Sin embargo, es necesaria aún más investigación para dilucidar si la sensibilización por DELR es una respuesta particular de la fibromialgia o se encuentra también en otras condiciones de dolor crónico de origen central como por ejemplo el dolor temporomandibular.

Finalmente, la fiabilidad intersesiones o test-retest del protocolo de DELR no difirió significativamente de la observada para la STD, demostrando ambos índices una moderada-buena fiabilidad test-retest, lo que se encuentra en consonancia con lo observado en la literatura respecto a la fiabilidad de la STD (Kong y cols., 2013; Kvistgaard Olsen y cols., 2017). Por su parte, las medidas de umbral y tolerancia mostraron una excelente fiabilidad, lo que es coherente con los datos encontrados en otros estudios (Chong y Cros, 2004; Graven-Nielsen, Vaegter, Finocchietti, Handberg y Arendt-Nielsen, 2015). Con todo, a pesar de que las medidas estáticas cuentan con el aval de una magnífica fiabilidad, su considerable peor exactitud diagnóstica frente a los índices dinámicos conducen a sugerir un uso diferenciado de dichas medidas de dolor. Por un lado, las medidas de carácter estático serían idóneas para pruebas donde adquiere especial relevancia la fiabilidad de la medida, por ejemplo, al examinar cambios en sensibilidad al dolor en distintas mediciones. Por otro lado, se recomienda la utilización de los índices de dolor dinámicos para la clasificación de condiciones de dolor crónico y la detección de los potenciales mecanismos subyacentes al dolor. Así, el protocolo de DELR se

presenta como un perfecto candidato para complementar los protocolos integradores de QST (Quantitative Sensory Testing) que incluyen distintas medidas de dolor (umbral, tolerancia, STD, MCD, etc.) con el objetivo de estimar los mecanismos subyacentes al dolor y clasificar a distintos pacientes.

En resumen, se concluye que el protocolo de DELR constituye un índice de dolor dinámico que refleja procesos de sensibilización, posiblemente de facilitación a nivel del SNC, distintos al *windup* que subyace a la STD, y que permite un alto nivel de exactitud diagnóstica junto a una buena fiabilidad. No obstante, este protocolo de DELR necesitaría más investigación respecto cuestiones tales como la exploración de los mecanismos fisiológicos subyacentes. Adicionalmente, debe notarse que fueron descartadas potenciales influencias de factores psicológicos (catastrofización, ansiedad y depresión) y relacionadas con la toma de medicación regular de ansiolíticos, antidepresivos, anestésicos y opiáceos.

Finalmente, el estudio 3 aborda el quinto y último objetivo general de la tesis, el análisis de la hipoalgesia inducida por PA en pacientes con fibromialgia a través del uso conjunto de medidas de dolor estáticas y el índice de sensibilización por DELR como medida de carácter dinámico indicadora de la sensibilización al dolor propia de la fibromialgia. Además debe anotarse que, al igual que en los estudios anteriores, se evaluó y descartó la influencia de variables como la toma de medicación y factores psicológicos asociados con el dolor crónico como potenciales moduladores de las respuestas de sensibilización obtenidas por el protocolo de DELR.

El dolor evaluado mediante las medidas estáticas de umbral y tolerancia se asoció inversamente con los niveles basales de PA en los participantes sanos, lo que es coherente con la conocida relación inversa entre percepción del dolor y PA encontrada en individuos libres de dolor empleando las medidas clásicas (Bruehl y cols., 1992; Ditto y cols., 2007; Duschek y cols., 2009; France, 1996; 1999; Hagen y cols., 2005; McCubbin y cols., 1994; Page y cols., 1997; Reyes del Paso y cols, 2011). Sin embargo, en las pacientes con fibromialgia no se encontró esta relación entre percepción del dolor y PA usando los indicadores estáticos, lo que a priori también estaría en

consonancia con las alteraciones encontradas en otras condiciones de dolor crónico (Bragdon y cols., 2002; Brody y cols., 1997; Bruehl y cols., 2002; Chung y cols., 2008; Maixner y cols., 1997). No obstante, la sensibilización por DELR encontrada en las pacientes con fibromialgia (ausente en los controles) sí se asoció inversamente con la PA, de manera que a mayores niveles basales de PA menor respuesta de sensibilización por DELR observada en las pacientes. Por ello, el efecto hipoalgésico modulado por la PA parece mantenerse funcional en fibromialgia cuando la percepción del dolor es examinada mediante un indicador dinámico, mostrándose disfuncional al evaluarse mediante medidas estáticas.

En cuanto a la explicación de esta diferencia encontrada en fibromialgia, respecto a la ocurrencia o no del efecto de hipoalgesia inducido por PA al ser examinado mediante un índice de dolor dinámico o estático, respectivamente, podemos considerar varios factores. En primer lugar, se parte de lo sugerido por Elbert y cols. (1988) y Duschek y cols. (2013) en cuanto a que la modulación nociceptiva que ejerce la PA parece depender de los niveles basales de la misma, de manera que la estimulación del reflejo baroreceptor en individuos con alta presión arterial elicitaba un efecto hipoalgésico, mientras que su estimulación en sujetos hipotensos no genera el efecto atenuador sobre la percepción del dolor. Así, los niveles basales significativamente más bajos de PA encontrados en las pacientes con fibromialgia, junto al diferencial funcionamiento del reflejo baroreceptor, podrían explicar la falta de modulación por parte de la PA sobre la percepción del dolor (evaluada mediante medidas estáticas) que se da en las pacientes con fibromialgia.

Por otro lado, el hecho de que la sensibilización por DELR esté modulada por la PA, encaja con la idea de que la respuesta de sensibilización elicitada por el protocolo de DELR tiene que ver específicamente con procesos facilitatorios ascendentes del dolor y no con los procesos inhibitorios descendentes. Por ello, se concluye que la hipoalgesia inducida por PA se conserva en fibromialgia en términos de modulación de la sensibilización al dolor (lo cual es visible a través del uso de un índice de sensibilización), y que la disfunción del efecto hipoalgésico modulado por la PA encontrada al usar

medidas estáticas tendría particularmente que ver con alteraciones a nivel de los sistemas inhibitorios del dolor.

Por último, es necesario señalar que si la sensibilización central al dolor en fibromialgia está basada en procesos facilitatorios como la PLP, el hecho de que la PA module la magnitud de la respuesta de incremento de dolor en las pacientes con fibromialgia ante el protocolo de DELR sugiere que los mecanismos implicados en la hipoalgesia inducida por PA podrían estar relacionados de alguna manera con los procesos de facilitatorios del dolor, y no sólo con los procesos inhibitorios que supuestamente están alterados en dolor crónico. Sin embargo, deben notarse dos detalles: 1) que la literatura no dispone de estudios que utilicen medidas de carácter dinámico para analizar el efecto de hipoalgesia inducida por PA en fibromialgia, y 2) que los resultados de Chung y Bruehl (2008) obtenidos en pacientes con dolor lumbar crónico sí encontraron disfunción en la hipoalgesia inducida por PA usando un protocolo de STD. De modo que no queda claro si las diferencias encontradas entre nuestro estudio y el mencionado de Chung y Bruehl (2008) puedan deberse a las distintas condiciones clínicas de los sujetos (fibromialgia vs. dolor lumbar crónico) o a las diferencias existentes en las medidas de sensibilización al dolor utilizadas (STD vs. sensibilización por DELR). Por lo que, a la postre de lo encontrado acerca de los distintos mecanismos que podrían estar envueltos en la hipoalgesia inducida por PA, es necesario realizar nuevos estudios que repliquen estos resultados usando conjuntamente medidas de dolor estáticas y dinámicas en pacientes con síndrome de fibromialgia e individuos sanos.

5. CONCLUSIONS

Once exposed and discussed the main results of the three studies that constituted this doctoral thesis, final conclusions are presented below:

1. The protocol of Slowly Repeated Evoked Pain (SREP) can be a complementary diagnostic tool to evaluate pain sensitization in fibromyalgia and discriminate between patients suffering from fibromyalgia and other chronic pain conditions. The adaptation of the SREP protocol for clinical use could suppose a relevant diagnostic complement in the evaluation of nociceptive processing in chronic pain patients, particularly those with fibromyalgia.
2. The association between SREP sensitization and levels of clinical pain reported by patients suggests a similarity between the underlying mechanisms of fibromyalgia and SREP sensitization.
3. The exclusive increase in pain generated by the SREP protocol in fibromyalgia, and its non-occurrence in healthy individuals and rheumatoid arthritis patients (controls with a chronic pain condition of peripheral origin), points out a greater involvement of central pain processes in SREP sensitization.
4. While SREP sensitization was exclusively observed in fibromyalgia, Temporal Summation of Pain (TSP) was observed both in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. This suggests that SREP can be a useful clinical marker for the assessment of pain sensitization in fibromyalgia patients. Thus, while physiological mechanisms involved in TSP are well known (facilitatory spinal processes specifically related to the windup effect); mechanisms underlying SREP sensitization might be more specifically related to fibromyalgia pain. Thereby a possible central pain facilitatory process that could be involved in SREP sensitization is long-term potentiation (LTP), which would explain in turn the presence of pain in absence of noxious or painful stimulation.
5. The high diagnostic specificity and sensitivity obtained by SREP sensitization to identify and discriminate fibromyalgia patients, beside

its moderate-good inter-session reliability, confers considerable guarantees of the potential clinical usefulness of the SREP protocol.

6. The greater reliability of static measures in comparison with dynamic pain indices, in contrast to the lower diagnostic accuracy of static measures in comparison to dynamic indices, suggests the recommendation of using dynamic indices for classifying different chronic pain conditions and detecting potential underlying pain mechanisms, and using static measures specifically for situations in which the reliability of the measurement has special relevance.

7. The lack of association between blood pressure (BP) and evoked pain assessed by static pain measures (threshold and tolerance) in fibromyalgia corroborates the results of other studies in which individuals suffering from chronic pain showed a dysfunction in the BP-related hypoalgesia phenomenon.

8. BP-related hypoalgesia was maintained in terms of modulation of the pain sensitization response elicited by SREP protocol. This may suggest the existence of some type of BP-modulation on the facilitatory pain processes underlying central sensitization in fibromyalgia patients.

9. The dysfunction in BP-related hypoalgesia observed through static measures, and its functioning on SREP sensitization, suggests that the dysfunction in BP-related hypoalgesia may be due to an alteration specifically localized at inhibitory pain mechanisms of pain, and not in mechanisms related to pain facilitation. In this way, BP-related hypoalgesia would be sensitive by means of using dynamic pain indices and it would appear as dysfunctional when is examined through static measures. In this way, the joint use of both types of pain indicators is recommended for exploring and studying the underlying pain mechanisms of different pain conditions.

6. PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Para finalizar, se recogen las líneas de investigación que permanecen abiertas o pendientes de profundización a raíz de los hallazgos obtenidos fruto del desarrollo de la presente tesis doctoral:

- ❖ La primera línea pendiente de desarrollar tiene que ver con la exploración de la respuesta de sensibilización por DELR a través del uso simultáneo de técnicas de registro de la actividad cerebral que dispongan de una alta resolución temporal, como por ejemplo la ultrasonografía doppler transcraneal. El objetivo es examinar el patrón de incremento en dolor del protocolo DELR en relación con los cambios asociados en flujo sanguíneo cerebral. Esto permitiría observar si la respuesta de sensibilización evocada por el protocolo de DELR en las pacientes con fibromialgia se asocia también a un mayor aumento de las respuestas de activación cerebrales.

- ❖ Resulta necesario examinar la exactitud diagnóstica del índice de sensibilización por DELR en la discriminación de la fibromialgia respecto a otros síndromes o condiciones de dolor caracterizados también por sensibilización del SNC. De esta forma, se ve conveniente la puesta en marcha de estudios en los cuales se estime la sensibilidad y especificidad de este índice de dolor utilizando pacientes con fibromialgia a la vez que pacientes aquejadas de dolor temporomandibular, colon irritable o cefalea tensional crónica, entre otras condiciones de dolor crónico de origen central.

- ❖ Por otra parte, vistas las similitudes entre la respuesta de incremento al dolor ante el DELR y las *aftersensations* de los protocolos de STD, sería conveniente la ejecución de estudios donde se comparasen directamente ambos índices de sensibilización con el fin de indagar en mayor medida sobre los mecanismos que subyacen a la sensibilización por DELR.

- ❖ Por último, sería oportuno aclarar la dicotomía surgida en la explicación de las diferencias halladas entre nuestro estudio y el de Chung y Bruehl (2008) respecto a la ocurrencia o no de hipoalgesia inducida por PA en pacientes con dolor crónico al examinarse la respuesta de sensibilización mediante índices de carácter dinámico. Para ello, se deberían llevar a cabo estudios donde se examinara la hipoalgesia mediada por PA comparando directamente distintas condiciones de dolor crónico de distinta base etiopatogénica (fibromialgia, dolor lumbar crónico, artritis reumatoide, etc.), donde a su vez se utilizaran distintos tipos de medidas de dolor evocado (tanto estáticas como dinámicas), y donde se tuviera en cuenta los niveles basales de PA como posible variable moderadora. De este modo podrían valorarse si las diferencias encontradas pudieran ser debidas a la distinta patofisiología de las diferentes condiciones de dolor crónico, a los distintos índices de dolor dinámicos (DELR y STD), o al diferencial comportamiento del reflejo baroreceptor condicionado por el nivel basal de PA. Ello podría arrojar cierta luz en la delimitación de la causa específica por la que se mantiene el efecto hipoalgésico en fibromialgia (en lo que a modulación de la sensibilización se refiere), mientras dicha modulación por PA no aparece en los pacientes con dolor lumbar crónico del estudio de Chung y Bruehl. (2008) al usar la STD como medida de sensibilización.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abeles, A.M., Pillinger, M.H., Solitar, B.M., y Abeles, M. (2007). Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, 146, 726-734.
- Adler, G., y Gattaz, W.F. (1993). Pain perception threshold in major depression. *Biological Psychiatry*, 34, 687-689.
- Alijotas, J., Benito, P., y Cruz, A.C. (2002). Consensus report on the diagnosis and treatment of fibromyalgia in Catalonia. *Medicina Clínica*, 118, 745-749.
- Anderson, R.J., Craggs, J.G., Bialosky, J.E., Bishop, M.D., George, S.Z., Staud, R., y Robinson, M.E. (2013). Temporal summation of second pain: variability in responses to a fixed protocol. *European Journal of Pain*, 17, 67-74.
- Aparicio, V.A., Carbonell-Baeza, A., Ortega, F.B., Estévez, F., Ruiz, J.R., y Delgado-Fernández, M. (2001). Usefulness of tenderness to characterise fibromyalgia severity in women. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29, S28-S33.
- Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M.B., Laursen, B.S., Madeleine, P., Simonsen, O.H., y Graven-Nielsen, T. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149, 573-581.
- Arendt-Nielsen, y Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The Journal of Pain*, 10, 556-572.
- Arkue-Barretnexea, J.J., Ortíz, V., Torre, F., Aguilera-Celorio, L. (2007). *Gaceta médica de Bilbao*, 104, 136-140.
- Arnold, L.M., Fan, J., Russell, I.J., Yunus, M.B., Khan, M.A., Kushner, I., ... y Iyengar, S.K. (2013). The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis & Rheumatology*, 65, 1122-1128.

- Arnold, L.M., Hudson, J.I., Keck Jr, P.E., Auchenbach, M.B., Javaras, K.N., y Hess, E.V. (2006). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *67*, 1219-1225.
- Azkue-Barretnexea, J.J., Ortiz, V., Torre, F., y Aguilera-Celorrio, L. (2007). La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*, *104*, 136-140.
- Basbaum, A.I., y Fields, H.L. (1978). Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Annals of Neurology*, *4*, 451-462.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D.E., y Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, *2012*, 426130.
- Bhalang, K., Sigurdsson, A., Slade, G.D., y Maixner, W. (2005). Associations among four modalities of experimental pain in women. *The Journal of Pain*, *6*, 604-611.
- Bradley, L.A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, *122*, S22-S30.
- Bragdon, E.E., Light, K.C., Costello, N.L., Sigurdsson, A., Bunting, S., Bhalang, K., y Maixner, W. (2002). Group differences in pain modulation: pain-free women compared to pain-free men and to women with TMD. *Pain*, *96*, 227-237.
- Brody, S., Angrilli, A., Weiss, U., Birbaumer, N., Mini, A., Veit, R., y Rau, H. (1997). Somatosensory evoked potentials during baroreceptor stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *International Journal of Psychophysiology*, *25*, 201-210.
- Bruehl, S., Burns, J.W., Chung, O.Y., Magid, E., Chont, M., Gilliam, ... y Cairl, H. (2010). Hypoalgesia associated with elevated resting blood pressure: evidence for endogenous opioid involvement. *Journal of Behavioral Medicine*, *33*, 168-176.

- Bruehl, S., Carlson, C.R., y McCubbin, J.A. (1992). The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain*, 48, 463-467.
- Bruehl, S., y Chung, O.Y. (2004). Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28, 395-414.
- Bruehl, S., Chung, O.Y., Diedrich, L., Diedrich, A., y Robertson, D. (2008). The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity: effects of chronic pain and alpha-2 adrenergic blockade. *Journal of Behavioral Medicine*, 31, 71-80.
- Bruehl, S., Chung, O.Y., Ward, P., Johnson, B., y McCubbin, J.A. (2002). The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain*, 100, 191-201.
- Burckhardt, C.S., Clark, S.R., y Bennett, R.M. (1993). Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *The Journal of Rheumatology*, 20, 475-479.
- Buskila, D., y Neumann, L. (2000). Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 2, 104-108.
- Buskila, D., y Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 218-222.
- Carmona, L., Ballina, J., Gabriel, R., y Laffon, A. (2001). The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60, 1040-1045.

- Castro-Lopes, J. (2007). Fisiopatología del dolor neuropático. En J. Serra Catafau (Ed.), *Tratado de dolor Neuropático*, 1ª ed. (pp. 121-122). Barcelona, España: Médica Panamericana.
- Chalaye, P., Lafrenaye, S., Goffaux, P., y Marchand, S. (2014). The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain*, *155*, 1064-1069.
- Cheatham, S.W., Kolber, M.J., Mokha, G.M., & Hanney, W.J. (2018). Concurrent validation of a pressure pain threshold scale for individuals with myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, *26*, 25-35.
- Chong, P.S.T., y Cros, D.P. (2004). Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle & Nerve*, *29*, 734-747.
- Chung, O.Y., y Bruehl, S. (2008). The impact of blood pressure and baroreflex sensitivity on wind-up. *Anesthesia & Analgesia*, *107*, 1018-1025.
- Chung, O.Y., Bruehl, S., Diedrich, L., Diedrich, A., Chont, M., y Robertson, D. (2008). Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain. *Pain*, *138*, 87-97.
- Ciccone, D.S., Elliott, D.K., Chandler, H.K., Nayak, S., y Raphael, K.G. (2005). Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome: a test of the trauma hypothesis. *The Clinical Journal of Pain*, *21*, 378-386.
- Clauw, D.J. (1995). The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. *Medical Hypotheses*, *44*, 369-378.
- Clauw, D.J. (2015). Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *29*, 6-19.
- Coderre, T.J., Katz, J., Vaccarino, A.L., y Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, *52*, 259-285.

- Cohen, H., Buskila, D., Neumann, L., y Ebstein, R.P. (2002). Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis & Rheumatology*, *46*, 845-847.
- Cott, A., Parkinson, W., Bell, M. J., Adachi, J., Bedard, M., Cividino, A., & Bensen, W. (1992). Interrater reliability of the tender point criterion for fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *19*, 1955-1959.
- Crofford, L.J., Pillemer, S.R., Kalogeras, K.T., Cash, J.M., Michelson, D., Kling, M.A., ... y Wilder, R.L. (1994). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, *37*, 1583-1592.
- D’Antono, B., Ditto, B., Sita, A., y Miller, S.B. (2000). Cardiopulmonary baroreflexstimulation and blood-pressure related hypoalgesia. *Biological Psychology*, *53*, 217–231.
- De la Coba, P., Bruehl, S., Garber, J., Smith, C.A., Walker, L.S. (2018). Is resolution of chronic pain associated with changes in blood pressure-related hypoalgesia?. *Annals of Behavior Medicine*, *52*, 552-559.
- Dengler-Crish, C.M., Bruehl, S., y Walker, L.S. (2011). Increased wind-up to heat pain in women with a childhood history of functional abdominal pain. *Pain*, *152*, 802-808.
- Dickens, C., McGowan, L., y Dale, S. (2003). Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 369-375.
- Ditto, B., D’Antono, B., y Dupuis, G. (2007). Chest pain is inversely associated with blood pressure during exercise among individuals being assessed for coronary heart disease. *Psychophysiology*, *44*, 183–188.
- Duschek, S., Dietel, A., Schandry, R., y Reyes del Paso, G.A. (2009a). Increased sensitivity to heat pain in chronic low blood pressure. *European Journal of Pain*, *13*, 28-34.

- Duschek, S., Heiss, H., Buechner, B., y Schandry, R. (2009b). Reduction in pain sensitivity from pharmacological elevation of blood pressure in persons with chronically low blood pressure. *Journal of Psychophysiology*, 23, 104–112.
- Duschek, S., Mannhart, T., Winkelmann, A., Merzoug, K., Werner, N.S., Schuepbach, D., y Montoya, P. (2012). Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 74, 802-809.
- Duschek, S., Mück, I., y Reyes del Paso, G.A. (2007). Relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals. *International Journal of Psychophysiology*, 65, 193-200.
- Duschek, S., Werner, N.S., y Reyes del Paso, G.A. (2013). The behavioral impact of baroreflex function: a review. *Psychophysiology*, 50, 1183-1193.
- Edwards, R.R., Bingham, C.O., Bathon, J., y Haythornthwaite, J.A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Care & Research*, 55, 325-332.
- Eisenberg, E., Midbari, A., Haddad, M., y Pud, D. (2010). Predicting the analgesic effect to oxycodone by 'static' and 'dynamic' quantitative sensory testing in healthy subjects. *Pain*, 151, 104-109.
- Elbert, T., Rockstroh, B., Lutzenberger, W., Kessler, M., Pietrowsky, R., y Birbaumer, N. (1988). Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure. *Psychophysiology*, 25, 25-29.
- Epstein, S.A., Kay, G., Clauw, D., Heaton, R., Klein, D., Krupp, L., ... y Zisook, S. (1999). Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. *Psychosomatics*, 40, 57-63.
- Fields, H.L., y Basbaum, A.I. (1978). Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annual Review of Physiology*, 40, 217-248.

- Fillington, R.B., y Maixner, W. (1996). The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. *Psychosomatic Medicine*, 58, 326-332.
- Fischer, A.A. (1987). Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*, 30, 115-126.
- Fischer, A.A. (1997). Algometry in the daily practice of pain management. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 8, 151-163.
- France, C.R., 1999. Decreased pain perception and risk for hypertension: considering a common physiological mechanism. *Psychophysiology*, 36, 683–692.
- France, C.R., y Ditto, B. (1996). Risk for high blood pressure and decreased pain perception. *Current Directions in Psychological Science*, 5, 120-125.
- Furlan, R., Colombo, S., Perego, F., Atzeni, F., Diana, A., Barbic, F., ... y Sarzi-Puttini, P. (2005). Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 32, 1787–1793.
- Gebhart, G.F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 729-737.
- Geisser, M.E, Gracely, R.H., Giesecke, T., Petzke, F.W., Williams, D.A., y Clauw, D.J. (2007). The association between experimental and clinical pain measures among persons with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *European Journal of Pain*, 11, 202–207.
- Gerhardt, A., Eich, W., Treede, R.D., y Tesarz, J. (2017). Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia. *Pain*, 158, 430-439.

- Ghione, S. (1996). Hypertension-associated hypalgesia: evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*, *28*, 494-504.
- Ghione, S., Rosa, C., Mezzasalma, L., y Panattoni, E. (1988). Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans. *Hypertension*, *12*, 491-497.
- 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. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*, S14-25.
- Goubert, D., Danneels, L., Graven-Nielsen, T., Descheemaeker, F., Coppieters, I., y Meeus, M. (2017). Differences in pain processing between patients with chronic low back pain, recurrent low back pain and fibromyalgia. *Pain Physician*, *20*, 307-318.
- Goubert, L., Crombez, G., y Van Damme, S. (2004). The role of neuroticism, pain catastrophizing and pain-related fear in vigilance to pain: a structural equations approach. *Pain*, *107*, 234-241.
- Gowers, W.R. (1904). Lumbago: its lessons and analogues. *British Medical Journal*, *1*, 117-121.
- Gracely, R.H., Geisser, M.E., Giesecke, T., Grant, M.A.B., Petzke, F., Williams, D.A., & Clauw, D.J. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, *127*, 835-843.
- Gracely, R.H., Grant, M.A., y Giesecke, T. (2003). Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *17*, 593-609.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., y Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, *46*, 1333-1343.

- Graven-Nielsen, T., Kendall, S.A., Henriksson, K.G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., ... y Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, *85*, 483-491.
- Graven-Nielsen, T., Vaegter, H.B., Finocchietti, S., Handberg, G., y Arendt-Nielsen, L. (2015). Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. *Pain*, *156*, 2193-2202.
- Greenfield, S., Fitzcharles, M.A., y Esdaile, J.M. (1992). Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, *35*, 678-681.
- Hagen, K., Zwart, J.A., Holmen, J., Svebak, S., Bovim, G., y Stovner, L.J. (2005). Does hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints?: The nord-trøndelag health study. *Archives of Internal Medicine*, *165*, 916-922.
- Harden, R.N., Revivo, G., Song, S., Nampiaparampil, D., Golden, G., Kirincic, M., & Houle, T.T. (2007). A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Medicine*, *8*, 147-156.
- Harris, R.E., Gracely, R.H., McLean, S.A., Williams, D.A., Giesecke, T., Petzke, F., Sen, A., y Clauw, D.J. (2006). Comparison of clinical and evoked pain measures in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *7*, 521-527.
- Harris, R.E., Sundgren, P.C., Craig, A.D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., y Clauw, D.J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis & Rheumatology*, *60*, 3146-3152.
- Häuser, W., Galek, A., Erbslöh-Möller, B., Köllner, V., Kühn-Becker, H., Langhorst, J., ... y Glaesmer, H. (2013). Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *Pain*, *154*, 1216-1223.

- Häuser, W., Kosseva, M., Üceyler, N., Klose, P., y Sommer, C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, *63*, 808-820.
- Henriksson, K.G., y Mense, S. (1994). Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on etiology and pathogenesis. *Pain Reviews*, *1*, 245-260.
- Hudson, J.I., Goldenberg, D.L., Pope, H.G., Keck, P.E., y Schlesinger, L. (1992). Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *The American Journal of Medicine*, *92*, 363-367.
- Inanir, A., Karakus, N., Ates, O., Sezer, S., Bozkurt, N., Inanir, S., y Yigit, S. (2014). Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica*, *44*, 952-956.
- Jensen, K.B., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S.C., ... y Kosek, E. (2010). Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis & Rheumatology*, *62*, 3488-3495.
- Ji, R.R., Kohno, T., Moore, K.A., y Woolf, C.J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. *Trends in Neurosciences*, *26*, 696-705.
- Jones, G.T., Atzeni, F., Beasley, M., Fließ, E., Sarzi-Puttini, P., y Macfarlane, G.J. (2015). The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis & Rheumatology*, *67*, 568-575.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., y Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, *114*, 295-302.

- Kato, K., Sullivan, P.F., Evengård, B., y Pedersen, N.L. (2006). Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis & Rheumatology*, 54, 1682-1686.
- Kong, J.T., Johnson, K.A., Balise, R.R., y Mackey, S. (2013). Test-retest reliability of thermal temporal summation using an individualized protocol. *The Journal of Pain*, 14, 79-88.
- Kosek, E., y Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70, 41-51.
- Kvistgaard Olsen, J., Fener, D.K., Wæhrens, E.E., Wulf Christensen, A., Jespersen, A., Danneskiold-Samsøe, B., y Bartels, E.M. (2017). Reliability of pain measurements using computerized cuff algometry: a DoloCuff Reliability and Agreement Study. *Pain Practice*, 17, 708-717.
- Lambin, D.I., Thibault, P., Simmonds, M., Lariviere, C., y Sullivan, M.J. (2011). Repetition-induced activity-related summation of pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 152, 1424-1430.
- Latremoliere, A., y Woolf, C.J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 10, 895-926.
- Lautenbacher, S., y Rollman, G.B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 13, 189-196.
- Maixner, W., Fillingim, R., Kincaid, S., Sigurdsson, A., y Harris, M.B. (1997). Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosomatic Medicine*, 59, 503-511.
- Marcuzzi, A., Wrigley, P.J., Dean, C.M., Adams, R., y Hush, J.M. (2017). The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain*, 158, 1217-1223.

- Martínez, M.P., Sánchez, A.I., Miró, E., Medina, A., y Lami, M.J. (2011). The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 18, 380-391.
- Martinez-Lavín, M. (2004). Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Current Pain and Headache Reports*, 8, 385-389.
- Mas, A.J., Carmona, L., Valverde, M., y Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 26, 519-526.
- McCubbin, J.A., Helfer, S.G., Switzer, F.S., Galloway, C., y Griffith, W.V. (2006). Opioid analgesia in persons at risk for hypertension. *Psychosomatic Medicine*, 68, 116–120.
- McCubbin, J.A., y Bruehl, S. (1994). Do endogenous opioids mediate the relationship between blood pressure and pain sensitivity in normotensives? *Pain*, 57, 63-67.
- Mendell, L.M., y Wall, P.D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*, 206, 97-99.
- Merskey H, y Bogduck N. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms*. 2th ed. Seattle: Internacional Association for Study of Pain (IASP Press), 1994.
- Merskey, H., y Spear, F.G. (1964). The reliability of the pressure algometer. *British Journal of Clinical Psychology*, 3, 130-136.
- Millan, M.J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.
- Mini, A., Rau, H., Montoya, P., Palomba, D., y Birbaumer, N. (1995). Baroreceptor cortical effects, emotions and pain. *International Journal of Psychophysiology*, 19, 67-77.

- Montoro, C.I., Duschek, S., Muñoz-Ladrón de Guevara, C.M., y Reyes del Paso, G.A. (2016). Patterns of cerebral blood flow modulation during painful stimulation in fibromyalgia: A transcranial doppler sonography study. *Pain Medicine*, 17, 2256-2267.
- Montoya, P., Pauli, P., Batra, A., y Wiedemann, G. (2005). Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 9, 293-293.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., y Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 54, 1995-2003.
- O.M.S. - Organización Mundial de la Salud. (1992). Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, Trastornos Mentales y del Comportamientos. *Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (ICD-10)*. Madrid, Meditor.
- Page, G.D., y France, C.R. (1997). Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension. *Pain*, 73, 173-180.
- Pellegrino, M.J., Waylonis, G.W., y Sommer, A. (1989). Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 70, 61-63.
- Potvin, S., Paul-Savoie, E., Morin, M., Bourgault, P., y Marchand, S. (2012). Temporal summation of pain is not amplified in a large proportion of fibromyalgia patients. *Pain Research and Treatment*, 2012, 938595.
- Potvin, S., y Marchand, S. (2016). Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*, 157, 1704-1710.
- Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., y Gracely, R.H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3, 57-68.

- Price, D.D., y Staud, R. (2005). Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology-Supplements*, 32, 22-28.
- Price, D.D., Staud, R., Robinson, M.E., Mauderli, A.P., Cannon, R., y Vierck, C.J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, 99, 49-59.
- Pujol, J., López-Solà, M., Ortiz, H., Vilanova, J.C., Harrison, B.J., Yücel, M., ... & Deus, J. (2009). Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PloS One*, 4, e5224.
- Rau H, y Elbert T. (2001). Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. *Biological Psychology*, 57, 179-201.
- Reis, D.J., Ruggiero, D.A., y Morrison, S.F. (1989). The CI area of the rostral ventrolateral medulla oblongata: A critical brainstem region for control of resting and reflex integration of arterial pressure. *American Journal of Hypertension*, 2, 363S-374S.
- Reyes del Paso, G.A., Garrido, S., Pulgar, Á., y Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 125-134.
- Reyes del Paso, G.A., Garrido, S., Pulgar, Á., Martín-Vázquez, M., y Duschek, S. (2010). Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosomatic Medicine*, 72, 462-470.
- Reyes del Paso, G.A., González, M.I., Hernández, J.A., Duschek, S., y Gutiérrez, N. (2009). Tonic blood pressure modulates the relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and cognitive performance. *Psychophysiology*, 46, 932-938.
- Reyes del Paso, G.A., Montoro, C.I., Muñoz-Ladrón de Guevara, C., Duschek, S., y Jennings, J.R. (2014). The effect of baroreceptor stimulation on pain perception depends on the elicitation of the reflex cardiovascular

response: Evidence of the interplay between the two branches of the baroreceptor system. *Biological Psychology*, 101, 82-90.

Reyes del Paso, G.A. y Perales, M.C. (2011). Haemodialysis cure is associated to changes in pain threshold and in the relations between arterial pressure and pain. *Nefrología*, 31, 738-742.

Reyes del Paso, G.A., Pulgar, A., Duschek, S., & Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *European Journal of Pain*, 16, 421-429.

Rhudy, J.L., Martin, S.L., Terry, E.L., France, C.R., Bartley, E.J., DeVentura, J.L., y Kerr, K.L. (2011). Pain catastrophizing is related to temporal summation of pain but not temporal summation of the nociceptive flexion reflex. *Pain*, 152, 794-801.

Rivera, J., Alegre, C., Ballina, F.J., Carbonell, J., Carmona, L., Castel, B., ... y Vidal, J. (2006). Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatología Clínica*, 2, S55-S66.

Rivera, M.J., Rejas, J., Esteve-Vives, J., Vallejo, M.Á., e ICAF. (2009). Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27, S39-S45.

Robinson, M.E., Bialosky, J.E., Bishop, M.D., Price, D.D., y George, S.Z. (2010). Supra-threshold scaling, temporal summation, and after-sensation: relationships to each other and anxiety/fear. *Journal of Pain Research*, 3, 25-32.

Russell, I.J., Orr, M.D., Littman, B., Vipraio, G.A., Alboukrek, D., Michalek, J.E., ... y Mackillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 37, 1593-1601.

- Russell, I.J., Vaeroy, H., Javors, M., y Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 35, 550-556.
- Rygh, L.J., Svendsen, F., Fiskå, A., Haugan, F., Hole, K., y Tjølsen, A. (2005). Long-term potentiation in spinal nociceptive systems—how acute pain may become chronic. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 959-964.
- S.E.R. - Sociedad Española de Reumatología. (2001). Estudio ePiSer. *Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española*. Madrid.
- Sánchez, A.I., Martínez, M.P., Miró, E., y Medina, A. (2011). Predictors of the pain perception and self-efficacy for pain control in patients with fibromyalgia. *The Spanish Journal of Psychology*, 14, 366-373.
- Sandkühler, J. (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 88, 113-118.
- Scholz, J., y Woolf, C.J. (2002). Can we conquer pain? *Nature Neuroscience*, 5, 1062-1067.
- Seoane-Mato, D., Sánchez-Piedra, C., Silva-Fernández, L., Sivera, F., Blanco, F.J., Ruiz, F.P., ... y Bustabad, S. (2017). Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatología Clínica*, 13, 1-3.
- Sheps, D.S., Bragdon, E.E., Gray III, T.F., Ballenger, M., Usedom, J.E., y Maixner, W. (1992). Relation between systemic hypertension and pain perception. *The American Journal of Cardiology*, 70, F3-F5.
- Sherman, J.J., Turk, D.C., y Okifuji, A. (2000). Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 16, 127-134.
- Smith, S.B., Maixner, D.W., Fillingim, R.B., Slade, G., Gracely, R.H., Ambrose, K., ... y Diatchenko, L. (2012). Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 64, 584-593.

- Sörensen, J., Graven-Nielsen, T., Henriksson, K.G., Bengtsson, M., y Arendt-Nielsen, L. (1998). Hyperexcitability in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 25, 152-155.
- Staud, R. (2002). Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Current Rheumatology Reports*, 4, 299-305.
- Staud, R. (2004). Predictors of clinical pain intensity in patients with fibromyalgia syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 6, 281-286.
- Staud, R., Bovee, C.E., Robinson, M.E., y Price, D.D. (2008). Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain*, 139, 315-323.
- Staud, R., Cannon, R.C., Mauderli, A.P., Robinson, M.E., Price, D.D., y Vierck Jr, C.J. (2003). Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 102, 87-95.
- Staud, R., Price, D.D., Robinson, M.E., Mauderli, A.P., y Vierck, C.J. (2004). Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, 110, 689-696.
- Staud, R., Robinson, M.E., y Price, D.D. (2007). Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *The Journal of Pain*, 8, 893-901.
- Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P., y Price, D.D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91, 165-175.
- Staud, R., Weyl, E.E., Riley III, J.L., y Fillingim, R.B. (2014). Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. *PloS One*, 9, e89086.

- Stornetta, R.L., Morrison, S.F., Ruggiero, D.A., y Reis, D.J. (1989). Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 256, R448-R462.
- Strong, J. (1999). Assessment of pain perception in clinical practice. *Manual Therapy*, 4, 216-220.
- Svendsten, F., Tjølsen, A., y Hole, K. (1997). LTP of spinal A β and C-fibre evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation. *Neuroreport*, 8, 3427-3430.
- Tander, B., Gunes, S., Boke, O., Alayli, G., Kara, N., Bagci, H., y Canturk, F. (2008). Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatology International*, 28, 685-691.
- Tang, J., y Gibson, S.J. (2005). A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *The Journal of Pain*, 6, 612-619.
- Thieme, K., Rose, U., Pinkpank, T., Spies, C., Turk, D.C., y Flor, H. (2006). Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 61, 671-679.
- Tracey, I., y Mantyh, P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55, 377-391.
- 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. *Rheumatology International*, 34, 1571-1580.
- Urban, M.O., y Gebhart, G.F. (1999). Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 7687-7692.

- Villanueva, V.L., Valía, J.C., Cerdá, G., Monsalve, V., Bayona, M.J., y Andrés, J.D. (2004). Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11, 50-63.
- Walker, E., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Bernstein, D., y Katon, W.J. (1997). Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosomatic Medicine*, 59, 572-577.
- Waylonis, G.W., y Perkins, R.H. (1994). Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 73, 403-412.
- Weissman-Fogel, I., Sprecher, E., y Pud, D. (2008). Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Experimental Brain Research*, 186, 79-85.
- White, K.P., y Harth, M. (2001). Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 5, 320-329.
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., y Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care & Research*, 65, 777-785.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Häuser, W., Katz, ... y Yunus, M.B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38, 1113-1122.
- 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, 600-610.
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., ... & Fam, A.G. (1990). The American College of

- Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 33, 160-172.
- Woolf, C.J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306, 686-688.
- Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152, S2-S15.
- Woolf, C.J., y Doubell, T.P. (1994). The pathophysiology of chronic pain—increased sensitivity to low threshold A β -fibre inputs. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 525-534.
- Woolf, C.J., y Salter, M.W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1768.
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anesthesiology*, 23, 611-615.
- Yunus, M.B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *In Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 6, 339-356.
- Yunus, M.B., Dailey, J.W., Aldag, J.C., Masi, A.T., y Jobe, P.C. (1992). Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *The Journal of Rheumatology*, 19, 95-97.
- Yunus, M.B, Masi, A.T., Calabro, J.J., Miller, K.A., y Feigenbaum, S.L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *In Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1, 151-171.
- Zamunér, A.R., Barbic, F., Dipaola, F., Bulgheroni, M., Diana, A., Atzeni, F., ... y Furlan, R. (2015). Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33, S53-S57.

8. ANEXOS

8.1. ESTUDIO ANEXADO

De la Coba, P., Bruehl, S., Garber, J., Smith,
C.A., Walker, L.S. (2018).

Is Resolution of Chronic Pain Associated with
Changes in Blood Pressure-Related
Hypoalgesia?

Annals of Behavior Medicine, 52, 552-559.

DOI: [10.1093/abm/kax021](https://doi.org/10.1093/abm/kax021)

ABSTRACT

Background: In healthy individuals, elevated resting blood pressure (BP) is associated with reduced pain responsiveness and lower temporal summation. Prior work indicates that this BP-related hypoalgesia is reduced in individuals with chronic pain.

Purpose: This study evaluated whether resolution of chronic pain was associated with greater BP-related hypoalgesia compared to nonresolution.

Methods: From a prospective sample of adolescents and young adults diagnosed with chronic functional abdominal pain an average of 9 years earlier, 99 individuals in whom the condition had resolved and 51 individuals with ongoing abdominal pain were studied. Resting systolic BP was assessed, followed by evaluation of thermal pain threshold and tolerance, and assessment of temporal summation to thermal pain stimuli.

Results: Higher resting systolic BP was significantly associated with higher pain threshold and tolerance, and lower temporal summation only in the group with resolved functional abdominal pain ($p < .05$). Hierarchical regressions revealed that interactions between BP and resolution of chronic pain were significant only for pain tolerance ($p < .05$). Analyses by sex indicated that interactions between BP and resolution status were significant for the temporal summation outcome in males but not in females.

Conclusions: Results suggest that BP-related hypoalgesic mechanisms may be more effective in individuals in whom chronic pain has resolved compared to those with ongoing chronic pain. Findings hint at sex differences in the extent to which resolution of chronic pain is associated with BP-related hypoalgesia. Whether greater BP-related hypoalgesia is a consequence of, or alternatively a contributor to, resolution of chronic pain warrants further investigation.