



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

**Una revisión sobre los
mecanismos
psicobiológicos en
fibromialgia**

Alumna: Cristina Cueto Escabias

Tutor/a: Prof. Ángeles Agüero Zapata
Dpto: Psicología

Julio, 2017

Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
1.1. Definición y características clínicas.....	4
1.2. Epidemiología.....	4
1.3. Etiología.....	5
1.4. Fisiopatología.....	5
1.5. Diagnóstico.....	7
2. Objetivos	7
3. Metodología.....	8
4. Resultados y discusión.....	8
4.1. Actividad cerebral. Estudios de neuroimagen y resonancia magnética.....	8
4.2. Actividad cerebral. Ecografía Doppler Transcraneal Funcional.....	16
4.3. Actividad cerebral. Estudio con electroencefalograma.....	17
4.4. Mecanismos neuroanatómicos.....	19
4.5. Conectividad funcional.....	20
4.6. Sistema Nervioso Autónomo.....	22
5. Conclusiones.....	23
6. Referencias bibliográficas.....	27
7. Siglas utilizadas en el texto.....	30

Resumen

Desde hace años se ha sostenido que la fibromialgia es una enfermedad de origen reumatológico, pero cada vez más se está observando que se trata de un problema de tipo neurológico, ya que existen diferencias entre el sistema nervioso de pacientes con fibromialgia y personas sanas. En el presente trabajo haremos un recorrido sobre las diferentes alteraciones psicobiológicas encontradas en pacientes diagnosticados de fibromialgia (FM). Para ello se han recogido diversos estudios realizados en los últimos años en los que se han comparado a personas sanas y personas con fibromialgia. Como ya veremos más adelante, este tipo de estudios están siendo posible gracias a la existencia de nuevas técnicas de neuroimagen.

Palabras clave: Fibromialgia, actividad cerebral, mecanismos neuroanatómicos, conectividad cerebral, flujo sanguíneo cerebral y sistema nervioso autónomo.

Abstract

For years it has been thought that the fibromyalgia is a disease of rheumatologic origin, but more and more it is being observed that it is a problem of neurological type, because there are differences between the nervous system of people with fibromyalgia and healthy people. In this report we will review the different psychobiological alterations found in patients diagnosed with fibromyalgia (FM). To this end, a number of studies have been carried out in recent years comparing healthy individuals and people with fibromyalgia. As we will see later, this type of studies are being made possible by the existence of new neuroimaging techniques.

Keywords: Fibromyalgia, brain activity, neuroanatomic mechanisms, cerebral connectivity, cerebral blood flow and autonomic nervous system

1. Introducción.

1.1. Definición y características clínicas de Fibromialgia.

Según el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) la Fibromialgia es una entidad clínica que se caracteriza por un cuadro de dolor músculo-esquelético crónico y generalizado de origen no conocido, donde no existen otras enfermedades o alteraciones que lo expliquen. Así mismo, en 1992 la fibromialgia fue reconocida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como entidad clínica e incorporada en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades tipificándola con el código M79.7 (Martín, 2011).

En un documento actualizado en marzo de 2017 por Suleman Bhana y revisado por la Comisión de Marketing y Comunicaciones del Colegio Estadounidense de Reumatología define a la fibromialgia como “una enfermedad crónica neurológica que causa dolor en todo el cuerpo y otros síntomas como sensibilidad al tacto o a la presión, afectando a los músculos y a veces a las articulaciones, fatiga severa, problemas de sueño y problemas de memoria o de pensamiento con claridad” (Suleman, 2017).

A pesar de que la fibromialgia se caracterice por un amplio conjunto de síntomas, hay que decir que existen dos grandes síntomas propios de esta patología: por un lado el dolor generalizado, y por otro lado, la sensibilidad dolorosa. No obstante, algunos pacientes también padecen depresión o ansiedad, migraña o dolores de cabeza, problemas digestivos (síndrome del intestino irritable o enfermedad por reflujo gastroesofágico), vejiga irritable o hiperactiva, dolor pélvico o trastorno temporomandibular (a menudo llamado TMJ o Temporomandibular Joint Disorders, es un conjunto de síntomas que incluyen dolor de cara o mandíbula, chasquido de mandíbula y zumbido de los oídos) (Suleman, 2017).

1.2. Epidemiología.

Diversos estudios proponen que la fibromialgia afecta del 0,5% al 5,8% de la población mundial (Carberg, 2012; Croft, 2002, citado en Covarrubias-Gómez y Carrillo, 2016). La edad de mayor impacto oscila entre los 25 y 50 años (Wolfe, 1995, citado en Covarrubias-Gómez et al., 2016). Por otro lado, el estudio EPISER, realizado por la Sociedad Española de Reumatología señaló que la fibromialgia afecta alrededor del 2’3% y 3’2% de los españoles mayores de 20 años, siendo más frecuente en mujeres (4’2%) que en hombres (0,2%). (Mas, Carmona, Valverde, Ribas, 2008). En este mismo estudio de Mas y colaboradores se observó que la fibromialgia afecta dos veces más a aquellas personas que viven en un ámbito rural que a las que viven en un ámbito urbano y que los años de

escolarización también están relacionados con la presencia de la enfermedad, de tal manera que hay un mayor porcentaje de personas que padecen la enfermedad sin estudios (4,8%) que de personas con estudios (0.6%). En cuanto a la fibromialgia en la población infanto-juvenil, aunque se hayan dado y descrito casos de niños/as con fibromialgia (Branco et al., 2009) no se ha encontrado cifras que muestren su prevalencia (Martínez et al., 2014).

1.3. Etiología.

Según el Colegio Americano de Reumatología las causas de la fibromialgia son aún desconocidas, sin embargo la investigación actual sugiere la implicación del sistema nervioso, particularmente el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Por lo tanto, la FM ha dejado de entenderse como una enfermedad músculo-esquelético y se está reconociendo cada vez más la sensibilización central del dolor como base neurobiológica que explica la mayor parte de los síntomas (Moyano, Kilstein, y De Miguel, 2015). Esta alteración del SNC (Sistema Nervioso Central) puede estar causada por uno o varios factores de tipo psicológico, hormonal, inmune, traumático o deberse, además, a una predisposición genética (Sánchez, 2011).

1.4. Fisiopatología.

Para llegar a entender mejor lo que hay detrás de la fibromialgia es importante conocer la neurofisiología del dolor, puesto que diversos estudios han mostrado que el procesamiento del dolor es una de las funciones que se ven afectadas en esta enfermedad (Torres, 2015). Para ello se empezará explicando qué es el Sistema Nociceptivo. Collado Cruz, coordinador de la unidad de fibromialgia en el hospital clínico de Barcelona, lo define como un sistema que se encuentra integrado en el sistema nervioso y que responde ante cualquier daño o amenaza de nuestro organismo.

El Sistema Nociceptivo está compuesto por receptores nociceptivos que están situados en gran parte de nuestros tejidos corporales. Normalmente estos receptores se encuentran en reposo, pero pueden ser excitados ante un estímulo dañino o de alta intensidad. No obstante existe un nivel a partir del cual los receptores se activarán llamado “Umbral para el dolor”. Una vez activados estos receptores, las células se excitarán alcanzando la médula espinal y ahí serán liberados una serie de neurotransmisores (glutamato, aspartato, sustancia P, etc.) los cuales excitarán a las células vecinas modulando y procesando la transmisión de la información del dolor hacia nuestro cerebro. Una vez que la información llegue al núcleo talámico la vía se divide en dos, unas fibras más rápidas (mielínicas A-delta) irán hacia el área

sensorial lo cual permite conocer el origen y calidad del estímulo, y otras fibras, más lentas (amielínicas C) que dirigen la información hacia áreas emocionales permitiendo sentir la experiencia desagradable del dolor (véase figura 1). En el momento en el que el dolor es sentido el sistema nociceptivo activa un sistema de alerta, preparándose así para dar una respuesta. Ante condiciones normales, la información de control del dolor vuelve a descender por la médula hasta llegar al mismo punto de salida liberando sustancias neuroquímicas inhibitorias como endorfinas, endocannabinoides, serotonina, adrenalina, etc. y apagando así cada vez más el dolor (Collado, 1990). (Véase figura 1). Pero en el caso de la fibromialgia se hipotetiza la existencia de la sensibilización de este proceso. La sensibilización se caracteriza por un aumento en la percepción de la intensidad del estímulo doloroso (hiperalgesia) o en la percepción como doloroso un estímulo que no lo es (alodinia) debido a una reducción del umbral para el dolor de los receptores nociceptivos. Además, la sensibilización puede ser periférica (estimulación repetida de los receptores) y central, provocada por el fenómeno wind-up o Sumación Temporal (TSSP). (Arias, 2008). El Fenómeno de Sumación Temporal es la aplicación de un estímulo de baja intensidad presentado de manera repetida o de manera continuada hasta activar a los receptores nociceptivos comenzando así el proceso central de dolor. De este modo si observásemos lo que ocurre en la zona que estamos presionando apreciaríamos una reducción del umbral para el dolor. (Collado, 1990).

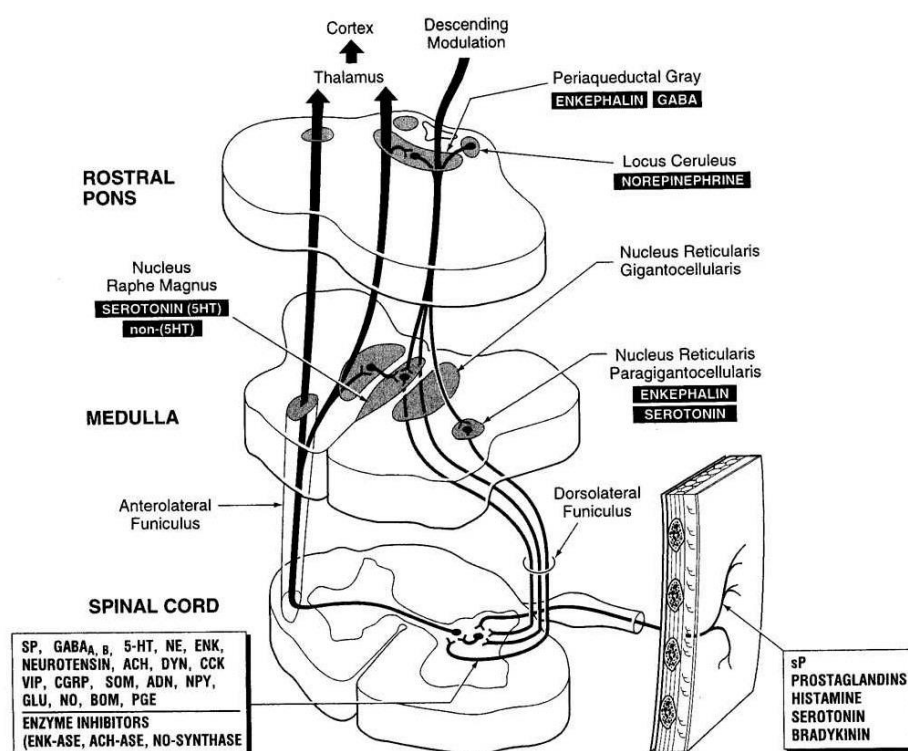


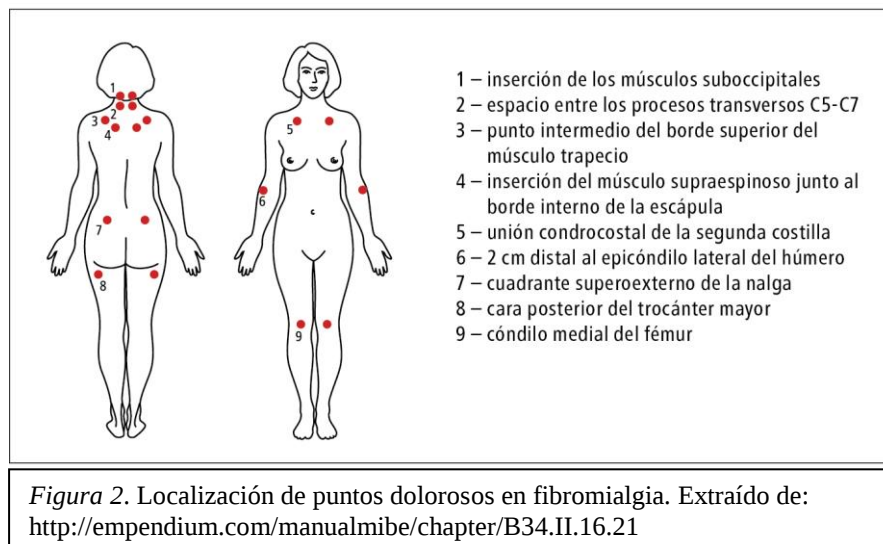
Figura1. Conducción vías ascendente y descendente del dolor. Extraído de: Ferrandiz, 2006.

1.5. Diagnóstico.

Para el diagnóstico de la FM se parte de los nuevos criterios de clasificación recogido en el documento implantado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en el año 2010 (Wolfe et al., 2010).

Estos criterios implican:

1. Dolor generalizado y sensibilidad dolorosa en un total de 18 partes del cuerpo evaluado a través del índice Widespread Pain Index (WPI) (véase figura 2) y evaluación de la gravedad de los siguientes síntomas: fatiga, sueño no reparador y problemas cognitivos mediante la escala Symptom Severity Score (SS-Score).
2. La duración de los síntomas es de al menos tres meses.
3. No padecer otro problema de salud que pueda explicar el dolor y los síntomas.



2. Objetivos.

Objetivo general:

Esta revisión teórica tiene como principal objetivo recoger los diferentes estudios realizados desde el año 2014 hasta el momento sobre los mecanismos psicobiológicos en fibromialgia.

Objetivos específicos:

- Observar los estudios realizados desde el año 2014 hasta ahora acerca de las alteraciones en el sistema nervioso dentro de la enfermedad de fibromialgia a través de la búsqueda exhaustiva de artículos y libros relacionados con el tema.
- Estructurar la información para que resulte más fácil encontrar los estudios realizados en este campo en los últimos tres años.
- Facilitar una base teórica para estudios posteriores.

3. Metodología.

Para llevar a cabo los objetivos propuestos el primer paso fue buscar y seleccionar todos aquellos artículos que estuviesen relacionados con la fibromialgia y el sistema nervioso. Las fuentes principales de información fueron las bases de datos Scopus, Psycinfo y Google Académico. También se utilizaron libros encontrados en la biblioteca de las universidades de Jaén y Granada.

Para la búsqueda se utilizaron las palabras “fibromialgia”, “brain” y “nervous system” junto con el conector “AND”. Se seleccionaron las fechas 2014 – 2017 y se fue leyendo y traduciendo los resúmenes de todos aquellos artículos encontrados. Una vez seleccionados aquellos que cumplieran los criterios de inclusión (que fuesen estudios experimentales, cuasiexperimentales o correlacionales y que se centraran en el sistema nervioso tanto central como periférico) se escogieron y guardaron para una posterior y exhaustiva lectura.

4. Resultados y discusión.

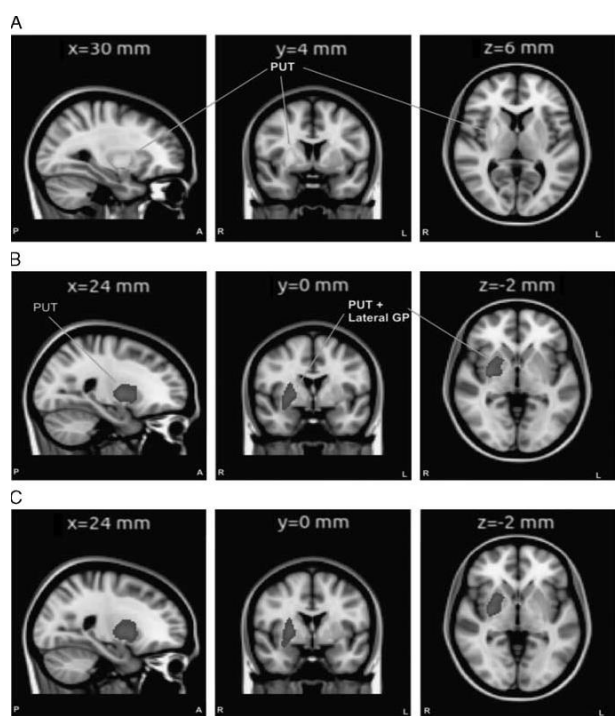
Han sido numerosos los estudios encontrados en las fechas marcadas, es más, la mayor parte de los estudios se centran en el sistema nervioso como el causante de la sintomatología que experimentan los pacientes con fibromialgia.

La aparición de nuevas técnicas tales como resonancia magnética funcional (RMf), la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la ecografía doppler transcraneal funcional, entre otros, han facilitado el estudio de los mecanismos psicobiológicos implicados en la percepción del dolor y en los demás síntomas de la FM. A continuación, serán mostrados los cambios encontrados en la actividad cerebral, en la neuroanatomía, en la conectividad funcional y en sistema nervioso autónomo de los pacientes estudiados que padecen fibromialgia.

4.1. Actividad cerebral. Estudios de neuroimagen y resonancia magnética.

Los estudios de neuroimagen han mostrado cambios en el procesamiento del dolor en pacientes con fibromialgia, aun así, no se sabe si existen anomalías cerebrales subyacentes que expliquen la discapacidad que provoca el dolor en estos pacientes. Los hallazgos relacionados con esta cuestión sugieren que existe una relación entre el flujo sanguíneo cerebral (CBF) de los ganglios basales con el índice de discapacidad del dolor y con el impacto general de fibromialgia. Es decir, en los ganglios basales, concretamente en el putamen derecho y globo pálido lateral derecho de los pacientes con fibromialgia se ha mostrado una menor actividad cerebral, medida por el flujo sanguíneo cerebral que a su vez se ha correlacionado negativamente con la discapacidad del paciente para la realización de tareas diarias, mientras que la reducción del flujo sanguíneo en el putamen derecho se ha correlacionado de manera positiva con el impacto general de fibromialgia (véase figura 3). (Shokouhi et al., 2016). Para ello Shokouhi y colaboradores escogieron a 23 pacientes y 16 controles sanos (todas mujeres debido a la alta prevalencia de este género en fibromialgia) a las que se le pasaron cinco cuestionarios: el FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) para medir el impacto de la fibromialgia, el PDI (Pain Disability Index) para conocer el grado en el cual el dolor interviene en las tareas cotidianas del paciente, el VAS (Visual Analogue Scale) para la evaluación de la intensidad del dolor, el PCS (Pain Catastrophizing Scale) que evalúa pensamientos catastróficos relacionados con el dolor y el HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) para conocer el grado de depresión y ansiedad. Para el control de factores que pudieran afectar a la perfusión cerebral se excluyó a todas aquellas personas que estaban tomando antidepresivos o antipsicóticos y analgésicos opioides o anticonvulsivos el mes anterior al estudio. Una vez realizados todos los cuestionarios y la resonancia magnética funcional (RMf) se hizo el análisis estadístico con la ayuda del SPM (Statistical Parametric Mapping) o mapas de estadísticos paramétricos. Según los autores, la correlación entre PDI y CBF (flujo sanguíneo cerebral) se puede entender por el funcionamiento de la vía motora ganglios basales – talamocortical. Sin embargo, no se encontraron alteraciones en otras áreas relacionadas con la actividad motora como es la corteza motora y el tálamo, lo que puede significar que el sistema motor está correctamente conectado pero que la actividad basal está alterada haciendo más difícil los movimientos coordinados. Además indican que una posible causa de esta alteración en los ganglios basales podría ser las anomalías del sistema dopaminérgico en enfermos de FM, ya que la dopamina actúa como represora de la vía ganglios basales-talamocortical. Por lo tanto, la discapacidad podría deberse a las alteraciones del sistema dopaminérgico y de la actividad neural en los ganglios que se encargan del movimiento coordinado.

En cuanto a la correlación positiva de FIQ y CBF (flujo sanguíneo cerebral) podría explicarse porque FIQ no solo evalúa discapacidad funcional sino que también evalúa estado de ánimo mientras que PDI evalúa solo discapacidad funcional. De hecho se encontró una correlación positiva entre CBF de los ganglios basales en todas las puntuaciones de este tipo que evalúan estado de ánimo (PCS, Ax [ansiedad] y Dp [depresión]). Para corroborar la correlación negativa entre PDI y CBF se eliminó todos los ítems que relacionaban PDI con FIQ y se correlacionó con el nuevo PDI, llamado ahora PDI*. (Shokouhi et al., 2016).



*Figura 3. Efectos de la discapacidad del dolor (PDI) y el impacto general de la fibromialgia (FIQ) sobre los ganglios basales. A: Actividad reducida en el putamen derecho, representa una correlación positiva entre el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y FIQ ($P = 0,003$). B: El grupo que cubre el putamen derecho y el globo pálido derecho representa una correlación negativa entre CBF y PDI ($P = 0,001$). C: Los ítems compartidos de FIQ y PDI han sido eliminados de PDI. Ahora está representado por PDI *. Representa correlación negativa entre CBF y PDI * ($P = 0,001$) que es similar a la región que muestra la imagen B. Extraído de: Shokouhi et al., 2016.*

Como ya se ha mencionado al inicio del trabajo, las personas que padecen esta enfermedad muestran problemas de atención, concentración y memoria. Para conocer los mecanismos implicados en este deterioro cognitivo, el rendimiento cognitivo y los efectos de analgesia para el dolor inducida por distracción en una tarea cognitiva Flodin y colaboradores (Flodin et al., 2014) llevaron a cabo dos estudios. El primero tuvo como objetivo investigar el efecto sobre el dolor de la analgesia inducida por distracción en una tarea cognitiva, en este caso los participantes realizaron la tarea Stroop (SCWT). Para la realización de la tarea se aplicaron dos versiones, una congruente (palabras de color escritas en colores congruentes, por ejemplo, la palabra “rojo” salía en color rojo) y una versión incongruente (palabras de color escritas en colores incongruentes, por ejemplo, la palabra “rojo” escrita en color verde). Ambos paradigmas (versión congruente e incongruente) se presentaron en una pantalla durante dos segundos con un intervalo interestímulo de tres segundos de duración.

Anteriormente el experimentador había instruido a los sujetos para que respondieran en función del color del texto. Para la respuesta los participantes debían presionar un botón rojo, verde o amarillo. Los umbrales de dolor se evaluaron utilizando un algómetro de presión para el dolor antes, durante y después de la tarea. En un segundo estudio midieron el tiempo de reacción en la misma tarea Stroop (SCWT) y se utilizó la RMf para conocer los patrones de activación cerebral durante la realización de la misma en pacientes con fibromialgia y controles sanos. Las condiciones de la tarea Stroop en este segundo estudio fue la misma que en el estudio anterior. En ambos estudios las participantes debían abstenerse de analgésicos e hipnóticos 48 horas antes de la evaluación de la modulación del dolor y 48 horas antes de la

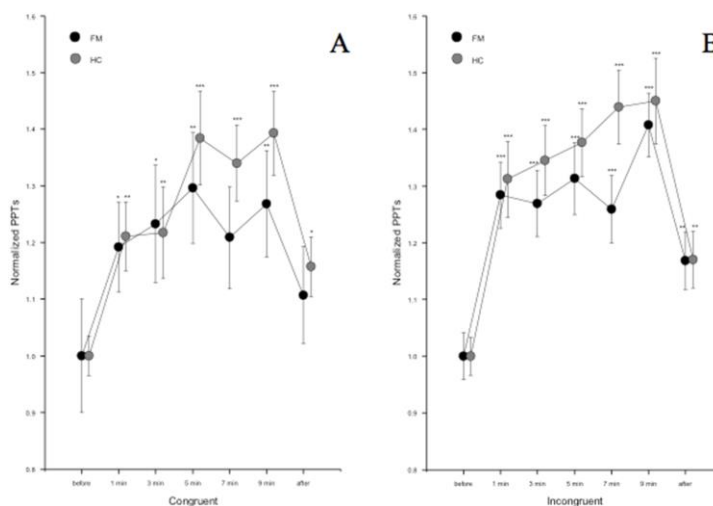


Figura 4. Umbrales de dolor en pacientes con fibromialgia y controles sanos durante a) SCWT congruente y b) SCWT incongruente. Extraído de: Flodin et al., 2014.

resonancia magnética funcional. En el estudio uno se encontró que el umbral para el dolor aumenta cuando ambos grupos (controles y pacientes) realizan la tarea SCWT (véase figura 4), mientras que en el segundo estudio se obtuvo que en ambos grupos en la condición de congruencia el tiempo de reacción era menor que en la condición de incongruencia pero que en la condición de incongruencia había diferencias significativas entre el grupo control y el grupo experimental observándose un tiempo de reacción mayor en este último. Respecto a los patrones de actividad cerebral se encontró diferencias entre los dos grupos, puesto que el cerebro de los pacientes con fibromialgia tenía una actividad reducida en el núcleo caudado, áreas temporales, giro lingual e hipocampo (véase figura 5) con respecto al grupo de controles sanos (Flodin et al., 2014).

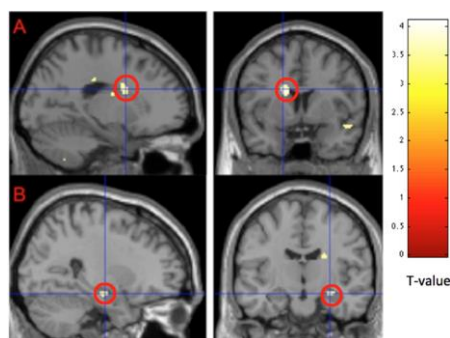


Figura 5. Imágenes de activación cerebral entre controles sanos y pacientes de fibromialgia durante la presentación del estímulo congruente e incongruente. Los controles sanos mostraron significativamente mayor activación en el A) núcleo caudado y en el B) hipocampo. Extraído de: Flodin et al., 2014.

En esta misma línea se ha encontrado un ensayo clínico de tipo longitudinal destinado a observar los efectos de una tarea cognitiva, que requiere atención selectiva y control de la respuesta, en sujetos con fibromialgia. El primer paso fue observar los cambios en la actividad cerebral de cada paciente una vez realizado el tratamiento, luego las diferencias de esa actividad cerebral entre pacientes y controles sanos, más tarde calcular la correlación entre el dolor clínico y las imágenes de actividad cerebral y por último comparar los cambios resultantes entre aquellos sujetos con fibromialgia que han experimentado mejoría en cuanto

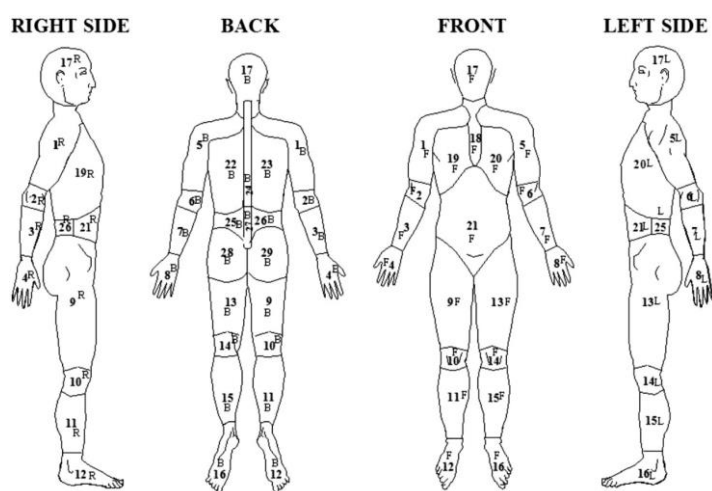


Figura 6. Maniquí con 70 regiones del cuerpo para evaluar el área corporal de dolor. Extraído de: Schmidt-Wilcke et al., 2014.

al dolor y los controles sanos y entre los que han mejorado y los que no han mejorado. Para ello se observó, mediante resonancia magnética funcional, la actividad cerebral al inicio (línea base) y 12 semanas después del tratamiento, mientras que durante la semana anterior al escaneo cerebral se evaluaba el dolor clínico a través de un diario para el dolor (hoja de autoregistro en la que se puede

anotar la intensidad del dolor en una escala del 1 al 10, la hora, descripción del dolor, etc.) y a través de un maniquí dividido en 70 partes para que los participantes señalaran el lugar en el que se sentía dolor (véase figura 6). La tarea, llamada Go/No-Go, consiste en responder con un botón cuando aparezca una imagen o letra y no responder cuando aparezca otra diferente, por ejemplo, darle al botón cuando aparezca la letra “R” en la pantalla y no darle al botón cuando aparezca la letra “P”. Por lo tanto, partiendo de la hipótesis de que aquellos pacientes que mejoran por la disminución del dolor, mostrarán un aumento en la respuesta del flujo

sanguíneo cerebral asociada a la inhibición de respuesta, se ha obtenido que el dolor generalizado se asocia con una reducida respuesta del fluido sanguíneo cerebral en la corteza cingulada y área motora suplementaria, de este modo se cumple la hipótesis planteada. Estos datos sugieren que la corteza cingulada y el área motora suplementaria están implicadas en el sistema de dolor y en la red de inhibición de respuesta. (Schmidt-Wilcke et al, 2014).

En cuanto al estudio del dolor, principal síntoma presente en fibromialgia, estudios recientes han encontrado nuevas aportaciones como, por ejemplo, aumentos en las oscilaciones de las bandas theta, beta, gamma y alfa, alteraciones en el área tegmental ventral y alteraciones en el bulbo ventromedial rostral, región gris periaqueductual y asta dorsal de la

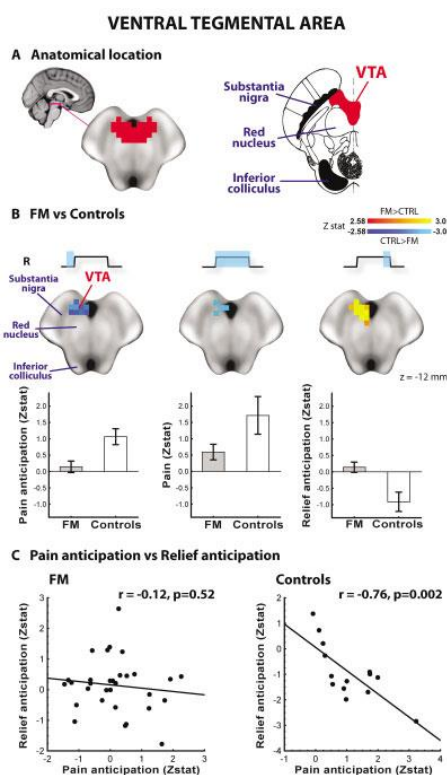


Figura 7. Búsqueda directa en el área tegmental ventral (VTA). Comparación entre personas con fibromialgia y controles sanos. Extraído de: Loggia et al., 2014.

fibromialgia en el asta dorsal ipsilateral. (Bosma, et al., 2016). Asimismo, un estudio dirigido a conocer los mecanismos que subyacen a la experiencia subjetiva del dolor como la anticipación de dolor y anticipación del alivio en pacientes con fibromialgia, sometió a 30 diagnosticados de fibromialgia y 14 controles sanos a una situación de dolor experimental mediante un algómetro de presión del dolor mientras se observaba la actividad cerebral a través de la resonancia magnética funcional donde se ha tomado un enfoque de todo el

médula espinal. Para el estudio del procesamiento central del dolor en pacientes con fibromialgia y controles sanos se sometieron a 30 mujeres a sumación temporal del dolor (TSSP), mediante aplicación de estímulos breves y repetidos de dolor térmico, mientras se observaban cambios a nivel cerebral a través de la RMf (Resonancia Magnética Funcional). Se obtuvo que ambos grupos presentaban actividad cerebral similar ante la situación de sumación temporal del dolor, ya que todos los participantes sintieron dolor, aunque los sujetos con fibromialgia requirieron una intensidad del estímulo significativamente menor con respecto al grupo control. Sin embargo, áreas como el bulbo ventromedial rostral y región gris periacueductal del tronco encefálico y el asta dorsal de la médula espinal mostró mayor actividad en sujetos sanos. Además, también se identificaron las respuestas de post-sensaciones y se compararon en ambos grupos obteniendo una mayor actividad en pacientes con

cerebro y de la región de interés: el núcleo accumbens y área tegmental ventral, es decir, las áreas que están implicadas en los mecanismos de recompensa / castigo. El dolor iba precedido de una señal visual que avisaba el inicio del mismo (anticipación del dolor) y durante la presión de dolor una señal avisaba sobre la anticipación de alivio o desaparición del dolor. Gracias al escaneo cerebral se pudo observar que en el área tegmental ventral los pacientes de FM mostraron una menor activación durante la señal de dolor y durante la señal de anticipación del dolor y una mayor actividad en la misma área durante la señal de anticipación de alivio a comparación de los controles sanos (véase figura 7). En cuanto a los resultados obtenidos a través del escaneo total del cerebro se ha observado una reducción de la respuesta cerebral en el Lóbulo parietal superior (SPL), en la Corteza motora primaria (M1), en la corteza somatosensorial primaria (S1), en la Corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) y en la Corteza prefrontal ventrolateral ante la anticipación de alivio del dolor (véase figura 8). En la anticipación de dolor hubo también una reducción de la respuesta cerebral en las siguientes áreas: Corteza motora primaria (M1), Corteza somatosensorial primaria (S1), Área motora suplementaria (SMA), Área cingulada media (MCC), giro cingulado anterior, Área tegmental ventral (VTA), Área gris periacueductual (PAG) y Corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) (véase figura 9). Loggia y colaboradores (Loggia et al., 2014) señalan que el área tegmental ventral está implicada en la liberación de neurotransmisores como la dopamina y el ácido Gama aminobutírico vinculado a recompensas (GABAérgico), por lo tanto, estas observaciones son compatibles con las alteraciones de neurotransmisión dopaminérgica / GABAérgica en fibromialgia. (Loggia et al., 2014).

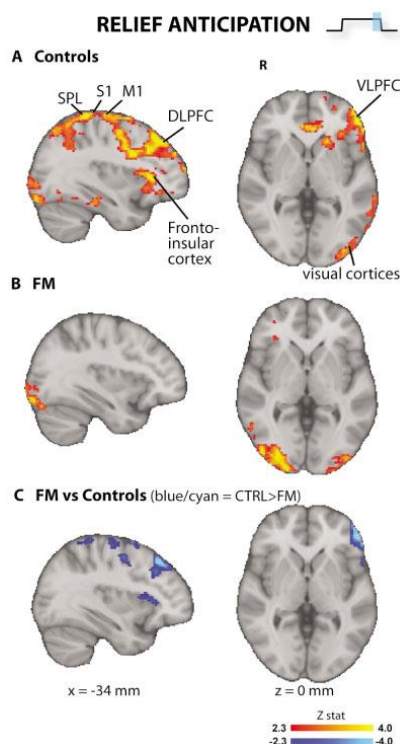


Figura 8. Respuestas en el cerebro a la anticipación del alivio del dolor (análisis de todo el cerebro). Las respuestas se midieron en los controles (A) y fibromialgia (B), y la activación se midió en pacientes con FM versus controles (C). Extraído de: Loggia et al., 2014.

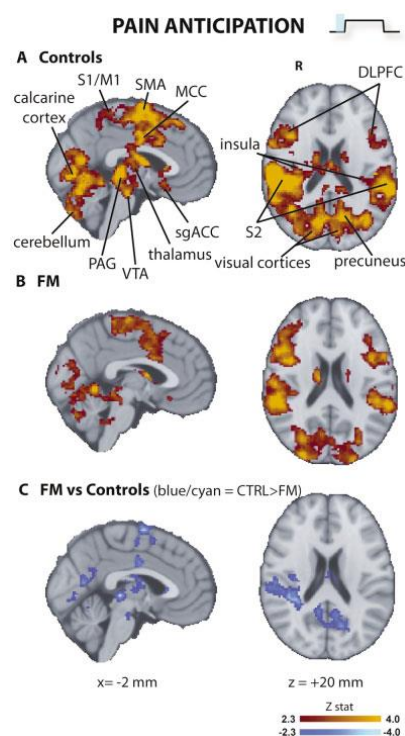


Figura 9. Respuestas en el cerebro a la anticipación del dolor (análisis entero del cerebro). Las respuestas se midieron en los controles (A) y pacientes con fibromialgia (B), y la activación se midió en pacientes con FM versus controles (C). Extraído de: Loggia et al., 2014.

La hipersensibilidad multisensorial es otro de los síntomas característicos de la fibromialgia. El estudio de las respuestas cerebrales ante estímulos no nociceptivos y su relación con la sensibilidad sensorial subjetiva y gravedad del dolor clínico fue uno de los objetivos del trabajo de López-Solà y su grupo (López-Solà, et al., 2014). Gracias a la RMf se ha podido observar los cambios cerebrales ante la estimulación visual, auditiva y táctil en 35 mujeres con fibromialgia y 25 controles sanos. La resonancia magnética funcional manifestó una actividad reducida provocada por tareas en áreas visuales y auditivas primarias y secundarias y mayor actividad en la ínsula derecha y el giro lingual anterior (véase figura 12). A su vez, las respuestas reducidas en áreas visuales y auditivas se relacionaron con hipersensibilidad sensorial subjetiva y gravedad clínica del paciente (véase figura 13). A base de los datos obtenidos, López-Solà y colaboradores concluyeron que los pacientes con fibromialgia muestran una respuesta cerebral a estímulos no dolorosos en los córtices

sensoriales primarios y una respuesta aumentada en la ínsula derecha y giro lingual anterior. (López-Solà, et al., 2014).

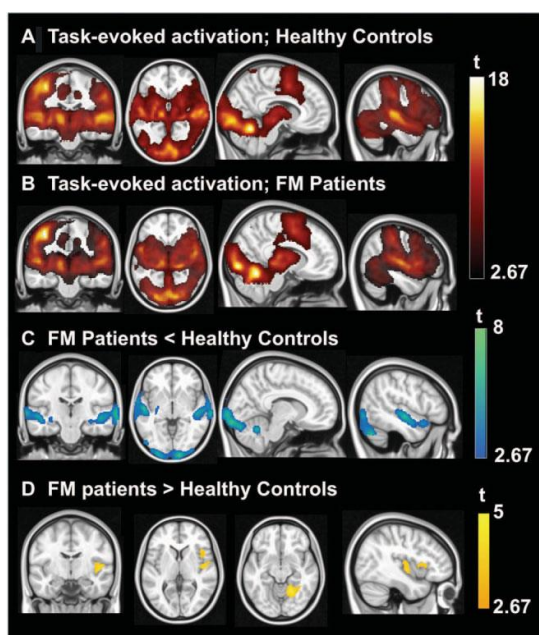


Figura 12. Regiones que muestran una activación significativa evocada por tareas en controles sanos (A) y pacientes con fibromialgia FM (B) y las diferencias entre fibromialgia y grupo control (C y D). Extraído de: López-Solà et al., 2014.

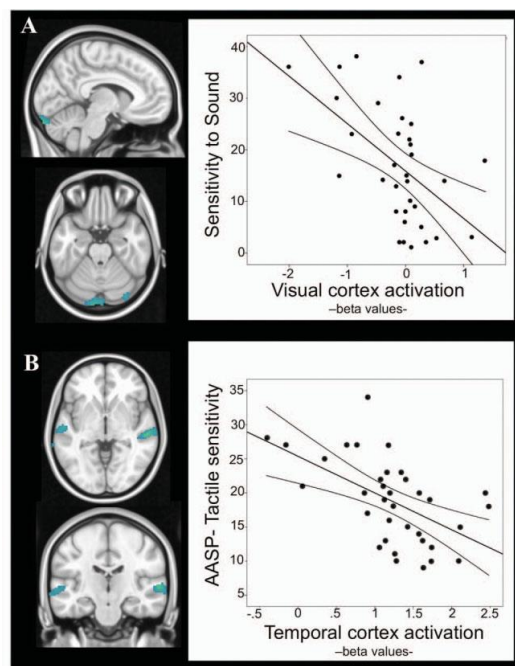


Figura 13. Regiones en las que la activación inducida por tareas tuvo una correlación significativa con hipersensibilidad al sonido (A) y al tacto (B). Extraído de: López-Solà et al., 2014.

4.2. Actividad cerebral. Ecografía Doppler Transcraneal Funcional.

Todos los estudios vistos hasta ahora han utilizado la resonancia magnética funcional para profundizar en la actividad cerebral de pacientes con fibromialgia. En el estudio que se va a describir a continuación se pasa de la RMf a la ecografía doppler transcraneal funcional para conseguir el mismo fin. En este caso, se midió la respuesta del flujo sanguíneo cerebral en las arterias cerebrales medias (MCA) y anteriores (ACA) durante una tarea aritmética en 45 pacientes con FM de la Asociación de Fibromialgia de Jaén y 22 controles sanos. Para la realización de la tarea cada participante utilizó un ordenador de manera individual en el que aparecería en la pantalla en blanco una cruz negra actuando como punto de fijación y su desaparición sirvió de advertencia para la posterior aparición de dos números de un solo dígito. Los participantes debían anotar el número obtenido de la suma restante de esos dos dígitos. Para la evaluación del rendimiento se hizo a través de las tasas de respuesta y tiempo de respuesta (RT). Los resultados revelaron que los pacientes con fibromialgia tardaron más tiempo en realizar la tarea, aunque no hubo diferencias entre ambos grupos en la

tasa de respuestas. Dentro del grupo de FM no hubo diferencias entre aquellas personas que tomaban ansiolíticos, antidepresivos, opiáceos o analgésicos, pero sí hubo diferencias en cuanto al dolor, ya que la intensidad de dolor se asoció con un tiempo de respuesta más tardío y el nivel de hipersomnia con una tasa menor de respuesta. En relación con la ecografía doppler transcraneal se obtuvo que los controles sanos tenían una respuesta del flujo sanguíneo cerebral más temprana en la MCA izquierda y derecha (véase figura 14) y en la ACA izquierda que los pacientes mientras que en la ACA derecha la velocidad de respuesta fue mayor en pacientes con fibromialgia (véase figura 15). Esto a su vez se relacionó con el rendimiento y la gravedad del dolor clínico. Estos datos corroboran la presencia del deterioro cognitivo en fibromialgia como por ejemplo la lentitud del procesamiento cognitivo. (Montoro, Duschek, Muñoz Ladrón de Guevara, Fernández-Serrano y Reyes del Paso, 2015).

Figura 14. Respuesta de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en las arterias cerebrales medias izquierdas y derechas. FM: línea continua; Controles: línea discontinua; S1: período final de advertencia y presentación de los números; S2: 5 segundos después de la presentación de los números. Extraído de: Montoro et al., 2015.

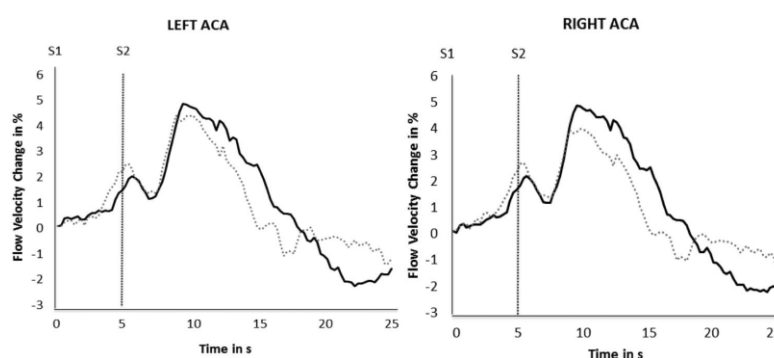
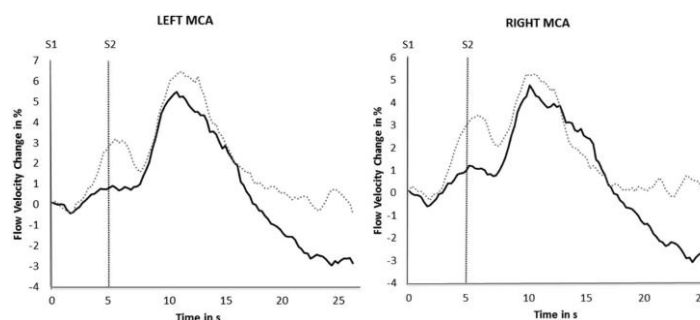


Figura 15. Respuesta de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en las arterias cerebrales anteriores izquierdas y derechas. FM: línea continua; Controles: línea discontinua; S1: período final de advertencia y presentación de los números; S2: 5 segundos después de la presentación de los números. Extraído de: Montoro et al., 2015.

4.3. Actividad cerebral. Estudio con electroencefalograma.

Puesto que numerosos estudios muestran que la fibromialgia presenta una alteración talámica tanto funcional como estructural y que el tálamo tiene una conexión directa con la corteza cerebral, las alteraciones en las oscilaciones talamocortical se ponen en

el punto de mira de numerosos científicos. Un estudio llevado a cabo por Lim y colaboradores (Lim, Kim, Kim, y Chung, 2016) demuestra que pacientes con fibromialgia tienen una actividad oscilatoria de baja y alta frecuencia mayor en áreas cerebrales relacionadas con la modulación emocional y cognitiva del dolor. La actividad de la magnetoencefalografía espontánea fue registrada en 18 mujeres sanas y 18 mujeres diagnosticadas de FM. A grandes rasgos se encontró que los pacientes de fibromialgia obtuvieron aumentos de theta, beta y gamma junto con una desceleración del pico alfa dominante. El aumento de las bandas theta se encontraron en la corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbitofrontal. El aumento de oscilaciones de beta y gamma se localizó en la

corteza insular, en la corteza motora primaria y en la somatosensorial primaria y secundaria y en la corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbitofrontal (véase figura 10). Además la sobreactivación de alfa en la corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbitofrontal se relacionó con un aumento del dolor afectivo en pacientes de FM (véase figura 11). Estos resultados demuestran que los pacientes con FM presentan una mayor actividad oscilatoria de baja y alta frecuencia en las áreas cerebrales relacionadas con la modulación cognitiva y emocional del dolor. Además, el aumento de la actividad de baja y alta frecuencia de la corteza prefrontal puede contribuir a la percepción persistente del dolor en la FM. (Lim et al., 2016).

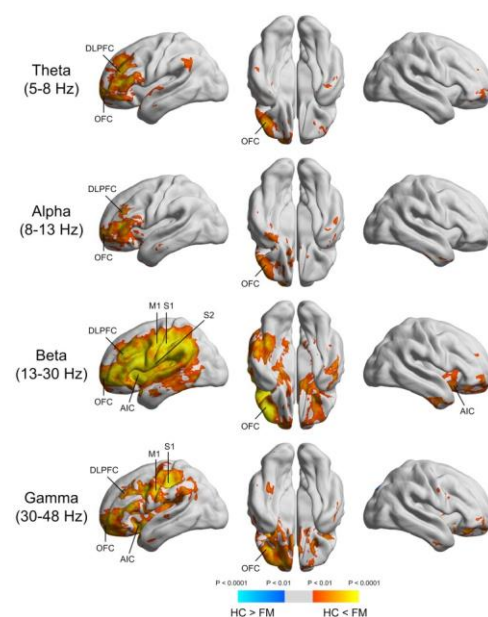


Figura 10. Imágenes de las diferencias en las bandas theta, alfa, beta y gamma entre controles y pacientes con fibromialgia. Extraído de: Lim et al., 2016.

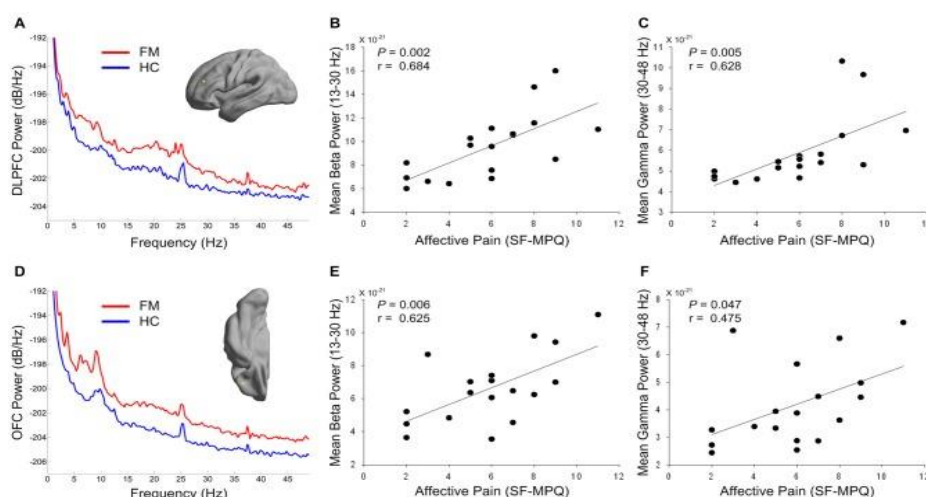


Figura 11. Espectros de potencia de la actividad del área prefrontal (A, D) y relación entre la intensidad del dolor afectivo y la alta frecuencia de las regiones prefrontales en pacientes con FM (B, C, E, F). Los puntos amarillos en la superficie cortical indican las ubicaciones de la diferencia máxima en la potencia teta en las áreas DLPFC (A) y OFC (D). Las potencias medias de beta (B, E) y gamma (C, F) se calcularon a partir de los espectros individuales de potencia de la DLPFC (A) y OFC (D) en pacientes con FM. DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral; OFC: corteza orbitofrontal. Extraído de: Lim et al., 2016.

4.4. Mecanismos neuroanatómicos.

Además de cambios en la actividad cerebral otros estudios han revelado cambios en la estructura anatómica de algunas áreas del cerebro. Como es el caso del trabajo realizado por McCrae y colaboradores (McCrae et al., 2015) aportando que el volumen del hipocampo en personas con fibromialgia es menor en comparación con personas sanas, ello explicaría los problemas de memoria que sufren las personas que padecen esta patología. Además, el trabajo de McCrae y colaboradores indica que esto podría deberse al funcionamiento anormal en la neurotransmisión de glutamato y a la disfunción de glucocorticoides provocando una atrofia neuronal al haber una excitotoxicidad y perturbar de este modo la neurogénesis en el hipocampo. Es decir, los pacientes con fibromialgia han mostrado tener altos niveles de aminoácidos excitadores, como por ejemplo, el glutamato (Clauw et al., 2011, citado en McCrae et al., 2015). El restablecimiento del equilibrio en la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria es crucial para detener la atrofia del hipocampo, puesto que la excitotoxicidad de NMDA (N-metil-D-aspartato) se ha observado que provoca muerte neuronal del hipocampo en modelos animales (Graven-Nielsen et al., 2000, citado en McCrae et al., 2015). Por otro lado, el estrés prolongado representa otro factor importante para el deterioro del volumen del hipocampo, de hecho, la fibromialgia se suele presentar después de un período de estrés biológico, como una infección o por estrés psicosocial o la combinación de ambos (Van houdenhove et al., 2004, citado en McCrae et al., 2015). Se ha encontrado anomalías en dos mediadores importantes para la respuesta de estrés biológico: en la función del glucocorticoide endógeno y del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (Griep et al., 1993; Adler et al., 1999, citado en McCrae et al., 2015).

La materia blanca del cerebro y su relación con los síntomas de la fibromialgia fue el objetivo de investigación de autores como Kim y colaboradores (Kim, et al., 2014). Los resultados mostraron una disminución de fibras del cuerpo izquierdo del cuerpo calloso, que a su vez se encuentra conectado a las cortezas sensoriomotoras, lo que quiere decir que personas con fibromialgia mostraron alteraciones en el cuerpo calloso (véase figura 16). Esta

alteración a su vez se relaciona negativamente con el dolor sensorial, medido mediante el cuestionario para el dolor de McGill (véase figura 17). Estos hallazgos refuerzan cada vez más la hipótesis del procesamiento central del dolor aumentado. (Kim et al., 2014).

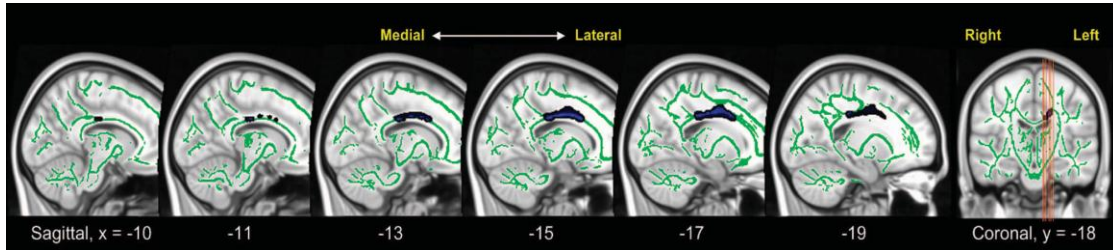


Figura 16. Menor anisotropía fraccional (FA) en pacientes con fibromialgia en comparación con controles sanos. Las áreas azules indican regiones de FA inferior. Las líneas verdes muestran las diferencias regionales sobre la sustancia blanca. Las líneas verticales rojas en la imagen de la extrema derecha corresponden a cada una de las rodajas sagitales. Extraído de: Kim et al., 2014.

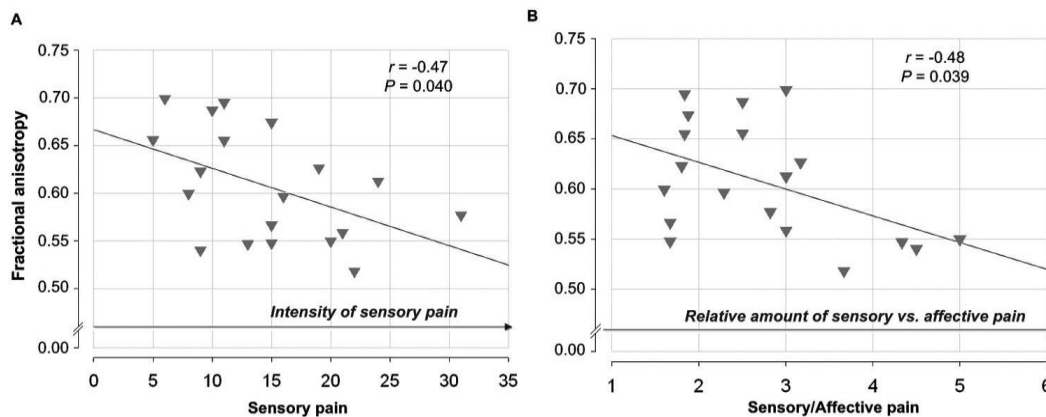


Figura 17. Correlación entre la intensidad del dolor sensorial y la anisotropía fraccional (FA). A: correlación negativa entre FA y dolor sensorial. B: correlación negativa entre FA y dolor sensorial acompañado de dolor afectivo. Extraído de: Kim et al., 2014.

4.5. Conectividad funcional.

Además de cambios en la estructura neural en pacientes con fibromialgia, se han observados alteraciones en las funciones y en la conectividad entre estructuras. Por ello un estudio llevado a cabo por Ichescio y colaboradores (Ichescio et al., 2016) observó los cambios en reposo de la conectividad funcional entre el tálamo y la corteza insular tras la presión experimental de dolor en pacientes de fibromialgia y controles sanos. Los resultados revelaron un aumento de la conectividad talámica y precuneus (corteza cingulada posterior) en pacientes pero no en controles sanos (véase figura 8). Además, esta conexión se correlacionó con dolor clínico. De este modo, estos datos sugieren que el dolor agudo provocado por estímulos nocivos puede alterar la conectividad funcional que está asociada al dolor crónico. (Ichescio, et al., 2016).

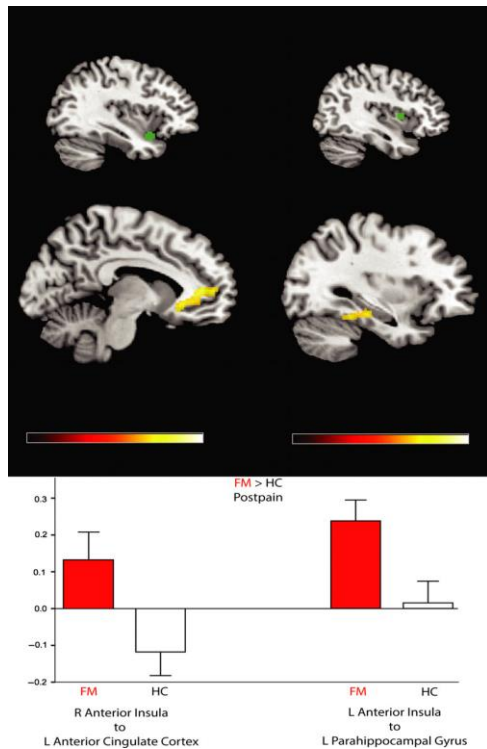


Figura 18. Aumento de la conectividad de la corteza insular en FM en relación con controles sanos después del dolor experimental. Esta figura muestra que los pacientes con FM han aumentado la conectividad del estado de reposo después de los estímulos experimentales de dolor de presión entre la corteza insular anterior derecha y la corteza cingulada anterior izquierda, así como un aumento de la conectividad entre la corteza insular anterior izquierda y el giro parahippocampal izquierdo. Los gráficos de barras muestran el grado medio de conectividad de cada grupo.

FM = Fibromialgia;

HC = controles saludables;

L = Izquierda;

R = Derecho.

Extraído de: Ichesco et al., 2016.

Con el objeto de encontrar consecuencias de alteraciones en la conectividad de la corteza somatosensorial primaria con otras regiones cerebrales tras un periodo de dolor, se sometieron a pacientes con FM y controles sanos a dos fases, una de reposo y otra de dolor. Tanto en la fase de reposo como en la de dolor se utilizó la resonancia magnética funcional y la electrocardiografía. Los datos que se obtuvieron mostraban que durante la fase de reposo la conectividad entre las subregiones somatosensoriales primarias y las contralaterales hemisféricas en pacientes con FM era menor, lo que se relacionó con dolor clínico. En cambio, en la fase de dolor se produjo una mayor conectividad de la corteza somatosensorial primaria con la ínsula anterior bilateral en pacientes pero no en controles sanos (Kim et al., 2015).

En esta misma línea, otros autores han mostrado que durante el estado de reposo, los pacientes con FM muestran una conectividad reducida entre el tálamo y las áreas premotoras, entre la ínsula derecha y las áreas sensoriomotoras primarias y entre las áreas supramarginal y prefrontal (véase figura 19). En cambio, la sensibilidad a la presión dolorosa se asoció con un aumento de la conectividad entre la ínsula y el tálamo (regiones relacionadas con el dolor) y las regiones de la línea media que incluye la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal medial (véase figura 20). (Flodin et al., 2014).

Seed regions

Right supramarginal gyrus

Left thalamus

Left middle cingulate gyrus

Right insula

Right supramarginal gyrus

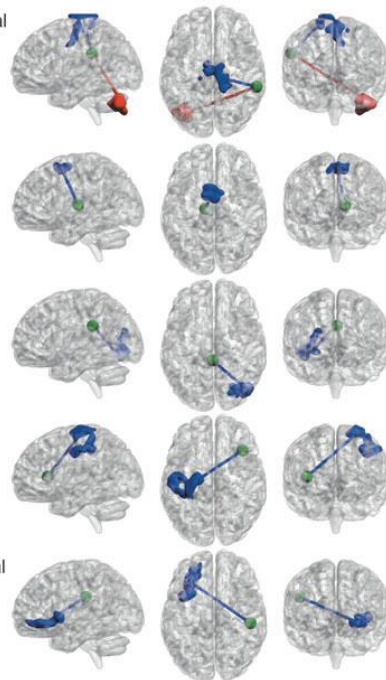


Figura 19. Diferencias en la conectividad entre persona con fibromialgia y controles sanos. Azul: representa la disminución de conectividad en pacientes con FM en relación con controles sanos. Rojo: aumentos de la conectividad en estado de reposo en pacientes con FM en comparación con los controles. Extraído de: Flodin et al., 2014.

Seed regions

Right frontal orbital cortex

Left insula

Left thalamus

Left rolandic operculum

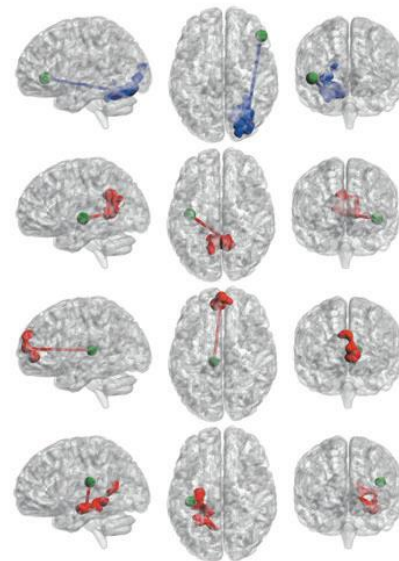


Figura 20. Correlaciones entre las puntuaciones individuales de sensibilidad de dolor y conectividad cerebral en estado de reposo. En azul: las áreas cerebrales que muestran una covariabilidad positiva significativa entre la resistencia al dolor y la conectividad cerebral en estado de reposo. En rojo: regiones del cerebro que mostraron un mayor grado de conectividad cerebral en función de la sensibilidad al dolor. Extraído de: Flodin et al., 2014.

También se ha encontrado una mayor conectividad entre la corteza insular derecha medial y la corteza cingulada derecha medial/posterior, entre la corteza insular posterior derecha y la corteza cingulada izquierda y entre la corteza insular anterior derecha y el giro temporal superior izquierdo en estado de reposo. Mientras que en controles sanos se mostró una mayor conectividad entre la corteza insular anterior izquierda y el cortex cingulado anterior y entre el cortex insular posterior izquierdo y el giro frontal superior derecho. Estos datos nos indica que en pacientes con fibromialgia hay una mayor conectividad entre la corteza insular y la corteza cingulada en estado de reposo, estas áreas están completamente relacionadas con la percepción del dolor, por lo que estos hallazgos refuerzan la implicación del procesamiento del dolor en fibromialgia. (Ichesco et al., 2014).

4.6. Sistema Nervioso Autónomo.

Actualmente se ha planteado que la cronificación de los síntomas que se presentan en fibromialgia podría deberse a una alteración en la función del sistema nervioso autónomo

(SNA). Para comprobar este hecho diversos estudios han medido la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en mujeres diagnosticadas de fibromialgia y mujeres sanas. Los resultados confirmaron que las mujeres con fibromialgia presentaron una actividad parasimpática, termorreguladora y hormonal más disminuida que las mujeres sanas y que esto se relacionaba con los síntomas de las pacientes. (Lledó, Fernández-Díez, Pastor, López-Roig, Ibáñez Ballesteros y Sorinas Nerín, 2016; Barrera, Cortés, Mendieta, y León, 2015). Además, se ha encontrado un aumento del influjo simpático entre las 22 horas hasta las 8 horas de la mañana, lo que explicaría uno de los síntomas más frecuentes en esta enfermedad, el sueño no reparador. En cambio, la disminución del influjo parasimpático se dio en los periodos de medición entre las 6 de la mañana y las 12 horas, lo que explicaría las quejas de las pacientes al encontrar dificultad para iniciar las tareas diarias. (Barrera et al., 2015).

5. Conclusiones.

Conocer las posibles causas de la FM y el modo en que las alteraciones presentes en ella se manifiestan, no sólo ayuda al tratamiento de la misma sino también al diagnóstico específico de la enfermedad, reconociendo así el problema que supone para muchos de los pacientes el padecimiento de dicha patología. Por lo tanto, el conocimiento de las diferentes alteraciones y desarrollo de las mismas, pueden formar parte de la base de estudios destinados tanto al diagnóstico como al tratamiento de FM.

Como hemos podido comprobar han sido diversos los estudios destinados a conocer los mecanismos implicados en la sintomatología de la fibromialgia y más diversos han sido los resultados encontrados en cada uno de los trabajos. No obstante si hiciésemos un mapa del cerebro y dibujásemos todas aquellas estructuras en las que se han observado cambios veríamos que existe relación unas con otras y que muchos de esos cambios explican o pueden llegar a ser la causa o consecuencia de las alteraciones de otras estructuras relacionadas.

Hemos encontrado una actividad cerebral significativamente reducida en pacientes de fibromialgia en relación con personas sanas. Es más, las estructuras en las que se han observado estas diferencias han sido en los ganglios basales (putamen derecho y globo pálido derecho) que a su vez está relacionado con la incapacidad que provoca esta enfermedad para llevar a cabo cualquier actividad de la vida diaria. Igualmente se ha encontrado actividad reducida en el núcleo caudado, áreas temporales, giro lingual e hipocampo y en la corteza cingulada anterior/media y área motora suplementaria que a su vez explicaría el deterioro cognitivo. El bulbo ventromedial rostral, la región gris periacueductual, el asta dorsal, las áreas visuales y auditivas primarias/secundarias, así como el área tegmental ventral también

han mostrado una actividad reducida en comparación con los controles sanos. En cambio se ha observado mayor actividad en pacientes con fibromialgia en comparación con controles sanos en las siguientes regiones: asta dorsal ipsilateral, ínsula y giro lingual anterior en situación (véase tabla 1). La respuesta del flujo sanguíneo cerebral medida por ecografía doppler transcraneal funcional muestra una respuesta tardía en pacientes con fibromialgia en la arteria cerebral media izquierda y derecha y en la arteria cerebral anterior izquierda, mientras que hay un aumento de la respuesta en la arteria cerebral anterior derecha (véase tabla 2).

La reducción del hipocampo y de la materia blanca en el área izquierda del cuerpo calloso han sido otros dos cambios o alteraciones encontrados en pacientes (véase tabla 3).

En cuanto a la conectividad entre estructuras cerebrales encontramos en general mayor conectividad entre el tálamo y la corteza cingulada posterior en reposo tras un periodo de inducción del dolor y entre la corteza insular y la corteza cingulada en estado de reposo. En situación de dolor hay un aumento de la conectividad entre la corteza somatosensorial primaria, la ínsula anterior bilateral, entre la ínsula y el tálamo y la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal medial. En cambio se ha encontrado una menor conectividad entre las subregiones somatosensoriales primarias y las contralaterales hemisféricas (véase tabla 4).

Además de todos estos hallazgos parece que la respuesta del flujo sanguíneo cerebral en pacientes es más tardía que la respuesta del flujo sanguíneo de controles sanos y que existe una disminución del influjo parasimpático, hormonal y termorreguladora.

Los resultados reflejados en este trabajo son solo algunos de los estudios que se han estado realizando en estos últimos tres años. Durante la elaboración de este trabajo he podido comprobar que casi diariamente están saliendo artículos relacionados con la fibromialgia y eso ha hecho darme cuenta que existe un abundante movimiento dedicado al estudio de esta enfermedad. Lo que pretendo con este trabajo no es otra cosa que reflejar la importancia que tiene esta enfermedad para la vida diaria de toda aquella persona que la padece. Una enfermedad silenciosa que deteriora significativamente la vida del paciente y de las personas que se encuentran a su alrededor. Por ello es merecedora de un estudio en profundidad hasta encontrar definitivamente una cura o al menos un reconocimiento por parte, no solo de la sanidad, sino también de la sociedad.

Tabla 1. Actividad cerebral medida por Resonancia Magnética cerebral.

Autor/Año	Actividad cerebral en FM.	Relación con sintomatología clínica
Shokouhi et al., 2016	Menor en: Ganglios basales (Putamen derecho y Globo pálido lateral derecho).	Mayor incapacidad. Menor impacto general.
Flodin et al., 2014	Menor en: Núcleo caudado, Áreas temporales, Giro lingual e Hipocampo.	Mayor RT en SCWT (incongruente).
Schmidt-Wilcke et al.,	Menor en: Corteza angulada y Área motora suplementaria.	Mayor dolor clínico y menor control de la respuesta.
Bosma et al., 2016.	Menor en: Bulbo ventromedial rostral, Región gris periacueductual del tronco encefálico y Asta dorsal de la médula espinal Mayor en: Asta dorsal ipsilateral.	En dolor experimental. Respuesta post-sensaciones.
Loggia et al., 2014.	Menor en: Área tegmental ventral. Menor en: SPL, S1, M1, DLPF y Corteza prefrontal ventrolateral. Menor en: M1, S1, SMA, Área cingulada media, Giro cingular anterior, VTA, PAG y DLPF.	Anticipación de dolor y alivio. Anticipación de alivio. Anticipación de dolor.
López-Solà et al., 2014	Mayor en: Ínsula y Giro lingual anterior. Menor en: Áreas visuales y auditivas	Gravedad clínica e hipersensibilidad sensorial.
Lim et al., 2016.	Aumento de bandas Theta en: DLPF y Corteza orbitofrontal. Aumento Beta y Gamma en: Corteza insular, M1, S1, S2, Corteza orbitofrontal y DLPF. Aumento de Alfa en: DLPF y Corteza orbitofrontal.	Dolor afectivo

Tabla 2. Actividad cerebral medida por Ecografía Doppler Transcraneal Funcional

Autor/Año	Actividad cerebral en FM.	Relación con sintomatología clínica
Montoro et al., 2015	Respuesta del flujo sanguíneo cerebral más tardía en MCA izquierda, MCA derecha y ACA izquierda. Aumento de la velocidad de respuesta en ACA derecha.	Rendimiento cognitivo.

Tabla 3. Alteraciones anatómicas.

Autor/Año	Alteraciones anatómicas en FM.	Relación con sintomatología clínica
McCrae et al., 2015	Menor volumen del hipocampo	Problemas de memoria
Kim et al., 2014	Menor número de fibras nerviosas en el cuerpo izquierdo del cuerpo calloso.	Dolor sensorial

Tabla 4. Conexiones neurales.

Autor/Año	Conectividad neural en FM.	Relación con sintomatología clínica
Ichesco et al., 2016	Mayor conectividad entre el tálamo y la corteza cingulada posterior.	Dolor clínico
Kim et al., 2015	Menor conectividad entre subregiones somatosensoriales primarias y contralaterales hemisféricas. Mayor conectividad entre S1 y la ínsula anterior bilateral.	Dolor clínico Dolor experimental
Flodin et al., 2014	Menor conectividad entre el tálamo y las áreas premotoras. Menor conectividad entre la ínsula derecha y las áreas sensoriomotoras primarias / entre áreas supramarginales y corteza prefrontal. Mayor conectividad entre la ínsula y el tálamo / entre la corteza cingulada posterior y la corteza prefrontal medial.	Fase de reposo Fase de dolor.
Ichesco et al., 2014	Mayor conectividad entre la corteza insular y la corteza cingulada.	Estado de reposo

6. Referencias bibliográficas.

- Arias, M. (2008). ¿Es la fibromialgia una enfermedad neurológica?. *Neurología*, 23(9), 593-601.
- Barrera Villalpando, M. I., Cortés Sotres, J. F., Mendieta Cabrera, D. y Guerrero León, D. (2015). Disminución del influjo parasimpático en fibromialgia: Su relación con la Psiquiatría en un centro especializado de referencia nacional. *Salud mental*, 38(2), 123-128.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Carbonell, J. A., Blotman, F., Spaeth, M. y Le Lay, K. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *In Seminars in arthritis and rheumatism*, 39 (6), 448-453
- Bosma, R. L., Mojarad, E. A., Leung, L., Pukall, C., Staud, R. y Stroman, P. W. (2016). FMRI of spinal and supra-spinal correlates of temporal pain summation in fibromyalgia patients. *Human brain mapping*, 37(4), 1349-1360.
- Collado, A. C. (1990). ¿Qué es la fibromialgia?. *Arthritis Rheum*, 33, 160-172.

- Covarrubias-Gómez, A. y Carrillo, T. O. (2016). Actualidades conceptuales sobre fibromialgia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 39(1), 58-63.
- Deus, J. (2009). ¿Se puede ver el dolor?. *Reumatología Clínica*, 5(5), 228-232.
- Ependium. (2017). *Fibromialgia*. Recuperado de <http://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.16.21>
- Fallon, N., Li, X., Chiu, Y., Nurmikko, T. y Stancak, A. (2015). Altered cortical processing of observed pain in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 16(8), 717-726.
- Ferrandiz Mach, M. (2006). *Fisiopatología del dolor*. Recuperado de <http://www.actividadfisicaysalud.org/index.php/lecturas-y-videos-recomendados/235-fisiopatologia-del-dolor.html>
- Fibromialgia. (2017). Fibromialgia por la Sociedad Española de Reumatología. Recuperado de <http://www.fibromialgia.nom.es/fibromialgia2014/Fibromialgia-por-la-sociedad-espanola-de-reumatologia.html>
- Flodin, P., Martinsen, S., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E. y Fransson, P. (2014). Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain-and sensorimotor brain areas. *Brain connectivity*, 4(8), 587-594.
- Ichesco, E., Puiu, T., Hampson, J. P., Kairys, A. E., Clauw, D. J., Harte, S. E. y Schmidt-Wilcke, T. (2016). Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. *European Journal of Pain*, 20, 1079-1089.
- Ichesco, E., Schmidt-Wilcke, T., Bhavsar, R., Clauw, D. J., Peltier, S. J., Kim, J. y Harris, R. E. (2014). Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 15(8), 815-826.
- Instituto de Neurología Cognitiva. (2017). *Fibromialgia*. Recuperado de <http://www.ineco.org.ar/fibromialgia.html/>
- Kim, H., Kim, J., Loggia, M. L., Cahalan, C., Garcia, R. G., Vangel, M. G. y Napadow, V. (2015). Fibromyalgia is characterized by altered frontal and cerebellar structural covariance brain networks. *NeuroImage: Clinical*, 7, 667-677.
- Lim, M., Kim, J. S., Kim, D. J. y Chung, C. K. (2016). Increased low-and high-frequency oscillatory activity in the prefrontal cortex of fibromyalgia patients. *Frontiers in human neuroscience*, 10 (111).
- Lledó, A., Fernández-Díez, E., Pastor, M., López-Roig, S., Ibáñez Ballesteros, J. y Sorinas Nerín, J. (2016). Funcionamiento del sistema nervioso autónomo y estado de salud en la fibromialgia. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 21(2), 119-128.

- Llobet, C. V. (2008). Diagnóstico diferencial del dolor y de la fibromialgia. *Anuario de psicología/The UB Journal of psychology*, 39(1), 87-92.
- Loggia, M. L., Berna, C., Kim, J., Cahalan, C. M., Gollub, R. L., Wasan, A. D. y Napadow, V. (2014). Disrupted Brain Circuitry for Pain-Related Reward/Punishment in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 66(1), 203-212.
- López-Solà, M., Pujol, J., Wager, T. D., García, A., Blanco, L., García-Blanco, S. y García-Fructuoso, F. (2014). Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis & rheumatology*, 66(11), 3200-3209.
- Sánchez, V. M. (2011). Historia de la fibromialgia. En C.A. Pérez (Ed.), *Fibromialgia. Diagnóstico y estregias para su rehabilitación* (pp. 1-9). Madrid, España: Panamericana.
- Martínez, R. M., Pina, D. L. M., Guillén, P. F., Bernal, B. M., García, D. S., García, D. M. J., Illán, N. C. R. y Álvarez, M. M. (2014). Fibromialgia en la infancia y en la adolescencia: una revisión de la literatura. *Revista Enfermería Docente*, 1(102), 58-64.
- 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(4), 519.
- McCrae, C. S., O'Shea, A. M., Boissoneault, J., Vathauer, K. E., Robinson, M. E., Staud, R. y Craggs, J. G. (2015). Fibromyalgia patients have reduced hippocampal volume compared with healthy controls. *Journal of pain research*, 8, 47.
- Montoro, C. I., Duschek, S., Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., y Reyes del Paso, G. A. (2015). Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: Implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology*, 29(2), 173.
- Moyano, S., Kilstein, J. G. y De Miguel, C. A. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse?. *Reumatología Clínica*, 11(4), 210-214.
- Schmidt, W. T., Kairys, A., Ichescu, E., Fernandez-Sanchez, M. L., Barjola, P., Heitzeg, M. y Williams, D. A. (2014). Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Medicine*, 15(8), 1346-1358.
- Shokouhi, M., Davis, K. D., Moulin, D. E., Morley-Forster, P., Nielson, W. R., Bureau, Y. yLawrence, K. S. (2016). Basal ganglia perfusion in fibromyalgia is related to pain

- disability and disease impact: An arterial spin labeling study. *The Clinical journal of pain*, 32(6), 495-505.
- Suleman, B.M. (2017). *Fibromyalgia*. Recuperado de <https://www.rheumatology.org/i-am-a-patient-caregiver/diseases-conditions/fibromyalgia.html>
- Torres, G.B. (2017). *Fibromialgia ¿Qué hay detrás del dolor?* (trabajo fin de grado). Universidad Complutense, Madrid.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P. y Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, 62(5), 600-610.

7. Siglas utilizadas en el texto.

- ACA:** Arteria Cerebral Anterior.
- BOLD:** Blood Oxigenation Level-Dependent (dependiente del nivel de oxígeno).
- CBF:** Flujo Sanguíneo Cerebral.
- DLPF:** Corteza Prefrontal Dorsolateral
- FA:** Anisotropía Fraccional
- FM:** Fibromialgia.
- FIQ:** Fibromyalgia Impact Questionnaire
- HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale.
- INECO:** Instituto de Neurología Cognitiva.
- M1:** Corteza Motora Primaria
- MCA:** Arteria Cerebral Media.
- MCC:** Área Cingulada Media.
- NMDA:** N-metil-D-aspartato.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PAG:** Área Gris Periacueductual.
- PDI:** Pain Disability Index
- RMf:** Resonancia Magnética Funcional.
- RT:** Tiempo de Respuesta.
- S1:** Corteza Somatosensorial Primaria.
- SCWT:** The Stroop Color and Word Test (Test de colores y palabras).
- SMA:** Área Motora Suplementaria.
- SNA:** Sistema Nervioso Autónomo.

SPL: Lóbulo Parietal Superior.

SPM: Statistical Parametric Mapping.

SS-Score: Symptom Severity Score o Puntuación Severidad de Síntomas.

TEP: Tomografía por Emisión de Positrones.

TMJ: Temporomandibular Joint Disorders

TSSP: Sumación temporal del dolor

VAS: Visual Analogue Scale

VFC: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

VTA: Área Tegmental Ventral.

WPI: Widespread Pain Index o Índice de Dolor Generalizado.