

# **TESIS DOCTORAL**

## **Alteraciones neuropsicológicas en la fibromialgia y su relación con variables clínicas**



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Departamento de Psicología

Programa de Doctorado en Psicología

Presentada por:

Cristina Muñoz Ladrón de Guevara

Dirigida por:

Dr. Gustavo A. Reyes del Paso

Dra. María José Fernández Serrano

Jaén, 2022



*“El mundo está lleno de sufrimiento,  
pero también de superación del mismo.”*

*Hellen Keller*



## ÍNDICE

<b>Datos identificativos</b> .....	1
<b>Autorización</b> .....	2
<b>Agradecimientos</b> .....	4
<b>Resumen</b> .....	8
<b>Abstract</b> .....	13
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	18
<b>Capítulo 1. Fibromialgia</b> .....	19
<b>1. Conceptualización de la Fibromialgia</b> .....	20
1.1. Definición y antecedentes históricos .....	20
1.2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad y comorbilidad.....	24
1.3. Criterios diagnósticos en Fibromialgia.....	27
1.4. Antecedentes epidemiológicos y principales costes asociados a la Fibromialgia .....	30
1.5. Etiología y patogenia de la Fibromialgia .....	32
1.5.1. Sensibilización Central al Dolor en Fibromialgia .....	35
<b>Capítulo 2. Déficit neuropsicológicos en la Fibromialgia</b> .....	36
<b>1. «Discognición», «fibro-fog» y fibromialgia: magnitud del problema</b> .....	38
1.1. Funciones ejecutivas en la Fibromialgia.....	39
1.2. Atención, Memoria y Velocidad del Procesamiento de la Información en Fibromialgia .....	44
1.3. Reconocimiento emocional en Fibromialgia .....	47
<b>2. Etiología y correlatos clínicos asociados a los déficit neuropsicológicos en             Fibromialgia</b> .....	48
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	51
<b>Capítulo 3. Justificación, objetivos e hipótesis</b> .....	52
<b>1. Justificación y objetivo principal</b> .....	53
<b>2. Objetivos específicos</b> .....	54
<b>3. Hipótesis</b> .....	56

<b>III. ESTUDIOS.....</b>	<b>60</b>
<b>Estudio 1. Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index .....</b>	<b>62</b>
<b>Estudio 2. Variability of Reaction Time as a Marker of Executive Function Impairments in Fibromyalgia .....</b>	<b>64</b>
<b>Estudio 3. Fibromyalgia Syndrome and Cognitive Decline: Role of Body Mass Index and Clinical Symptoms .....</b>	<b>66</b>
<b>Estudio 4. Facial Emotion Recognition and Executive Functions in Fibromyalgia .....</b>	<b>68</b>
<b>IV. DISCUSIÓN GENERAL, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	<b>71</b>
<b>Capítulo 8. Discusión general, conclusiones (conclusions) y perspectivas futuras (future perspectives).....</b>	<b>72</b>
<b>1. Discusión general.....</b>	<b>73</b>
<b>2. Conclusiones/Conclusions.....</b>	<b>88</b>
<b>3. Perspectivas futuras/Future perspectives .....</b>	<b>92</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>97</b>

## **DATOS IDENTIFICATIVOS**

Cristina Muñoz Ladrón de Guevara

D.N.I 75121184-X

Licenciada en Psicología

Máster en Actuaciones Psicológicas en Prevención de la Enfermedad y Promoción de la Salud

Universidad de Jaén

Departamento de Psicología

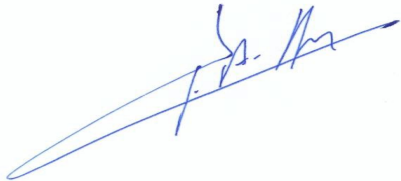
Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico

## AUTORIZACIÓN

Gustavo A. Reyes del Paso, Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Jaén y María José Fernández Serrano, Profesora Titular de Metodología de las Ciencias del Comportamiento,

Garantizan que:

La Tesis Doctoral titulada: “**Alteraciones neuropsicológicas en la fibromialgia y su relación con variables clínicas**”, realizada por la doctoranda Cristina Muñoz Ladrón de Guevara, ha sido elaborada bajo nuestra 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 A. Reyes del Paso



Fdo.: María José Fernández Serrano



## AGRADECIMIENTOS

Quisiera utilizar estas líneas para expresar mi máximo agradecimiento a todas las personas que han permitido que esta Tesis Doctoral haya sido posible.

En primer lugar, me gustaría agradecer enormemente a mis directores de Tesis, Gustavo A. Reyes del Paso y María José Fernández Serrano. No es que me hayan formado a nivel académico, si no, que, a nivel humano, me he sentido protegida, cuidada y querida, sobre todo, en los momentos más difíciles para mí. A nivel académico, poco tengo que decir, pues su currículum académico habla por ellos, pero de especial importancia para mí es el ámbito personal; por todos estos años, los quiero y los siento de mi familia. Solo tengo palabras de enorme agradecimiento hacia ellos en todos los sentidos. A María José, por toda su enorme lucha durante todos estos años.

Asimismo, me gustaría agradecer a todas y cada una de las participantes de este trabajo, que tantas horas de su vida compartieron conmigo. Sin su desinteresada participación, este trabajo tampoco hubiera sido posible.

A mis compañeras y amigas, a mi compi María del Mar, a Fati, a María, a Ana y en especial, a ella, a Casandra. Sin ella, me hubiera caído tantas veces que no hubiera podido levantarme. No es que nos una el ambiente académico, si no, la relación de complicidad y hermandad que tenemos entre ambas. ¡Te quiero hermana!

Asimismo, me gustaría agradecer este trabajo a Claudia, por la estancia de investigación que compartí con ella en Austria. A Laura y a Can, y, sobre todo, al profesor Stefan Duschek, el cual ha contribuido fuertemente a que este trabajo haya salido adelante.

En especial, quiero agradecer a mi familia y a Samuel, todo lo que han hecho por mí todos estos años. A mi madre, que es el ejemplo de mi vida, por su valentía, lucha incansable, su bondad, su afectividad y por ser la mejor madre del mundo. Mamá, tienes que estar muy orgullosa de ti misma, ¡mira dónde nos has llevado a los cuatro! A mis hermanos, Miriam y el club Ju-Ja (Julia y Javier). A mis hermanas, que me han apoyado y ayudado en tanto, que sin ellas muchas circunstancias vitales no podría haberlas

resuelto. A ambas, por lo fuertes y luchadoras que han sido en momentos muy difíciles de nuestras vidas. A mi hermano Javier, por ser el mejor hermano que se puede tener y por estar tan fuertemente unido a mí. A mi pareja, Samuel, porque sin su apoyo nada de esto tendría sentido ni hubiese podido llevarse a cabo. Por todo tu apoyo, amor y cariño en todos los momentos tan complicados a los que nos hemos enfrentado juntos, y por haberte encargado durante muchos años de haber llevado la responsabilidad de nuestra pequeña familia. ¡Os quiero muchísimo!

A mis tíos, Rafa, María José, Anto, Buambo y en especial, a mi tía Mari. Tita, tu eres para mí como mi segunda madre. Espero que, con todo esto, estés muy orgullosa de mí y que sientas que esto es resultado de las dos.

A la jefa del matriarcado donde nos hemos criado, mi abuela, Antonia, a la cual perdimos de una forma mezquina y atroz y que la vida nos arrebató de forma brusca en el momento más dulce, durante los años de realización de esta Tesis Doctoral. A mi abuelo, Rafael, porque sus niet@s somos el resultado de su aprendizaje. A mi padre, el cual, perdimos de forma demasiado pronta también durante los años más duros de nuestra vida, coincidentes con los años de realización de este trabajo. Papá, espero que estés orgulloso de mí allá donde estés. Gracias a tod@s ell@s, porque yo soy el resultado de sus enseñanzas. ¡Os quiero!

Finalmente, con estas líneas escribo el fin de este trabajo y, sobre todo, doy cierre al mayor reto de mi vida. Con la culminación de este trabajo, cierro, por tanto, los años negros y una etapa en mi vida demasiado dolorosa.

**¡Muchísimas gracias a tod@s!**

*A mi madre, María José*

*A mi hermanos, Miriam, Julia y Javier*

*A mi pareja, Samuel*



# Resumen

La fibromialgia o Síndrome de Fibromialgia (SFM) es una condición de dolor crónico de etiología y patofisiología desconocidas que predomina fundamentalmente en mujeres, caracterizado por dolor musculoesquelético difuso, generalizado y no inflamatorio que se acompaña además de síntomas como rigidez matutina, fatiga, alternaciones emocionales tales como ansiedad y depresión, alteraciones del sueño y deterioro cognitivo. La prevalencia media global de la fibromialgia oscila entre el 2,1% y el 4%. El dolor, frecuentemente suele ser identificado como uno de los síntomas centrales de la fibromialgia. En este sentido, los pacientes aquejados de fibromialgia exhiben frecuentemente una respuesta de hiperalgesia difusa y/o alodinia ante diferente estimulación nociceptiva. Después de la sintomatología clínica, una de las quejas mayormente informadas por los pacientes con fibromialgia es la presencia de alteraciones cognitivas. En concreto, se ha sugerido que estas quejas cognitivas afectan de manera universal a los pacientes con fibromialgia, e incluyen pérdidas de atención y memoria, y, una especie de "niebla" que les impide vivenciar los acontecimientos cotidianos con claridad. Estos problemas cognitivos, junto con la experiencia del dolor, limitan las actividades de la vida diaria de los pacientes con fibromialgia y provocan un gran sufrimiento y malestar. De hecho, los pacientes los reportan como uno de los síntomas centrales de la enfermedad, debido al impacto negativo asociado en la capacidad funcional y la calidad de vida. Sin embargo, y a pesar de la magnitud y del impacto tan dramático en la calidad de vida de estos pacientes, la disfunción neuropsicológica en la fibromialgia ha recibido un menor apoyo empírico-clínico, centrándose la investigación sobre todo en el análisis y tratamiento del dolor clínico. Actualmente, se desconoce el origen de los déficits neuropsicológicos que caracterizan a la fibromialgia; además, hasta el momento, no existe un perfil neuropsicológico específico de estos pacientes.

Por tanto, en virtud de lo anteriormente expuesto, el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral consistió en analizar en profundidad las alteraciones neuropsicológicas presentes en la fibromialgia teniendo en cuenta como posibles factores explicativos de estas alteraciones, variables clínicas tales como la intensidad del dolor clínico, la psicopatología comórbida, la intensidad de los estados emocionales de ansiedad y depresión, el nivel de fatiga, los trastornos del sueño, el tipo de medicación tomada, y el índice de masa corporal (IMC). Para cumplir con este objetivo, se llevaron a cabo cuatro estudios científicos cuyos resultados principales se exponen a continuación.

El Estudio 1 de la presente Tesis Doctoral, cuantificó las funciones ejecutivas en pacientes con fibromialgia. Para ello, se evaluó una amplia gama de funciones, incluida la actualización, el cambio y la inhibición, así como la toma de decisiones y la planificación mental. Además, se investigaron variables clínicas como posibles mediadores de la disfunción ejecutiva, incluida la intensidad del dolor, la comorbilidad psiquiátrica, la medicación y el IMC. Los resultados de este estudio evidenciaron un peor desempeño para los pacientes de fibromialgia mostrando deficiencias en las funciones ejecutivas de actualización, inhibición de cambios, toma de decisiones y planificación mental en fibromialgia. Entre las variables clínicas, el IMC y la intensidad del dolor explicaron la mayor proporción de variación en el rendimiento.

El Estudio 2, está centrado en el estudio de las funciones ejecutivas en la fibromialgia mediante una tarea Go/No-Go. El rendimiento se evaluó mediante parámetros tradicionales y exGaussianos de variabilidad del tiempo de reacción, además de índices de velocidad y precisión. Los pacientes con fibromialgia mostraron una menor flexibilidad cognitiva, así como, una pobre velocidad cognitiva y/o motora. Además, los hallazgos realizados evidencian mayores fluctuaciones en el control ejecutivo y lapsos temporales de atención en fibromialgia. Mientras que la mayor disminución de la tasa de aciertos tras el cambio de regla de la tarea indica una flexibilidad cognitiva deficiente, la ausencia de diferencias en la tasa de falsas alarmas sugiere una inhibición de la respuesta intacta.

El Estudio 3 de la presente Tesis Doctoral, exploró la influencia del IMC y los síntomas clínicos primarios de la fibromialgia (dolor, fatiga, insomnio, ansiedad y depresión) en la atención, la memoria y la velocidad de procesamiento en la fibromialgia. Además, se evaluaron los principales síntomas clínicos del trastorno. Los pacientes con fibromialgia mostraron una marcada reducción del rendimiento cognitivo en la atención selectiva, sostenida y dividida, la memoria visuoespacial y la velocidad de procesamiento, pero no se observaron diferencias en la memoria verbal. Asimismo, los resultados mostraron que el IMC afecta negativamente a la atención sostenida y selectiva, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento, siendo el principal predictor del rendimiento en estos procesos cognitivos básicos. Los resultados confirman la presencia

de déficits cognitivos asociados a la atención y la memoria visual, así como una menor velocidad de procesamiento en la fibromialgia.

El Estudio 4 está centrado en el estudio de la capacidad para identificar con precisión las expresiones faciales de las emociones y su relación con el funcionamiento ejecutivo en la fibromialgia. También se estudiaron los componentes de la función ejecutiva de cambio, actualización e inhibición, así como los efectos de la depresión y ansiedad comórbidos. Los pacientes con fibromialgia evidenciaron peor capacidad para reconocer emociones. Además, su precisión de reconocimiento se correlacionó positivamente con el desempeño en la mayoría de las tareas de funciones ejecutivas. El reconocimiento de emociones no varió en función de los trastornos psiquiátricos comórbidos o el uso de medicamentos.

En resumen, los hallazgos realizados a través de los distintos estudios que componen esta Tesis Doctoral, evidencian un rendimiento cognitivo deficiente en función ejecutiva, concretamente en los componentes de actualización (memoria de trabajo, fluidez verbal y figurativa, razonamiento analógico), toma de decisiones y por primera vez, en planificación verbal. Con respecto a los componentes de flexibilidad e inhibición cognitiva, los hallazgos realizados han sido menos consistentes, siendo necesaria una mayor investigación que permita clarificar estos aspectos del funcionamiento ejecutivo en fibromialgia. En la misma línea, los resultados obtenidos permiten afirmar la existencia de un deterioro en procesos cognitivos básicos en fibromialgia, concretamente, en las dimensiones cognitivas de atención selectiva, sostenida y dividida, memoria visuoespacial y velocidad de procesamiento. Sin embargo, los hallazgos realizados con respecto a la memoria verbal en estos pacientes, parecen apuntar hacia una conservación intacta de esta dimensión cognitiva en los pacientes con fibromialgia. Con respecto a los hallazgos realizados en reconocimiento emocional en fibromialgia, parecen apuntar a un detrimento en el desempeño del reconocimiento emocional a través de la expresión facial en estos pacientes. Además, los hallazgos realizados al respecto permiten afirmar que el desempeño en reconocimiento emocional deteriorado se encuentra relacionado con los componentes de actualización, flexibilidad cognitiva e inhibición, los cuales se encuentran a su vez frecuentemente deteriorados en estos pacientes. En cuanto a la contribución de los factores clínicos en el pobre rendimiento neuropsicológico

experimentado en fibromialgia, el dolor vuelve a confirmarse como uno de los predictores más potentes. A este respecto, el IMC también se ha revelado por primera vez como predictor significativo del pobre desempeño cognitivo experimentado en la fibromialgia. Concretamente, el IMC se ha mostrado predictor significativo tanto de los procesos cognitivos básicos, como de los procesos cognitivos de orden superior como las funciones ejecutivas deficientes en esta afección clínica. Sin embargo, en virtud de los hallazgos realizados, factores clínicos como la comorbilidad psiquiátrica ansioso-depresiva, la fatiga, las alteraciones del sueño y la ingesta de medicación, pueden ser confirmados como contribuyentes secundarios en la explicación de las alteraciones neuropsicológicas experimentadas por estos pacientes. En conclusión, los programas destinados a la reducción de pérdida de peso basados en ejercicio físico adaptado a la fibromialgia, los cuales suponen una mejora directa o indirecta de la función cognitiva, así como, la implementación de programas en estimulación cognitiva que incluyesen el trabajo de las emociones, serían óptimos para un tratamiento eficaz en esta enfermedad tan compleja y heterogénea como es la fibromialgia.

# **Abstract**

Fibromyalgia or Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a chronic pain condition of unknown aetiology and pathophysiology predominantly in women, characterised by diffuse, widespread, non-inflammatory musculoskeletal pain that is also accompanied by symptoms such as morning stiffness, fatigue, emotional disturbances such as anxiety and depression, sleep disturbances and cognitive impairment. The overall average prevalence of fibromyalgia ranges from 2.1% to 4%. Pain is often identified as one of the central symptoms of fibromyalgia. In this regard, fibromyalgia patients frequently exhibit a response of diffuse hyperalgesia and/or allodynia to different nociceptive stimulation. After clinical symptomatology, one of the complaints most commonly reported by fibromyalgia patients is the presence of cognitive impairment. In particular, it has been suggested that these cognitive complaints universally affect fibromyalgia patients, and include loss of attention and memory, and a kind of "fogginess" that prevents them from experiencing everyday events clearly. These cognitive problems, together with the experience of pain, limit fibromyalgia patients' activities of daily living and cause great suffering and discomfort. In fact, patients report them as one of the core symptoms of the disease, due to the associated negative impact on functional capacity and quality of life. However, despite the magnitude and dramatic impact on the quality of life of these patients, neuropsychological dysfunction in fibromyalgia has received less empirical-clinical support, with research focusing mainly on the analysis and treatment of clinical pain. Currently, the origin of the neuropsychological deficits that characterise fibromyalgia is unknown; moreover, to date, there is no specific neuropsychological profile of these patients.

Therefore, by virtue of the above, the main objective of this Doctoral Thesis was to analyse in depth the neuropsychological alterations present in fibromyalgia taking into account as possible explanatory factors of these alterations, clinical variables such as the intensity of clinical pain, comorbid psychopathology, the intensity of the emotional states of anxiety and depression, the level of fatigue, sleep disorders, the type of medication taken, and the body mass index (BMI). To meet this objective, four scientific studies were carried out, the main results of which are presented below.

Study 1 of this Doctoral Thesis quantified executive functions in patients with fibromyalgia. A wide range of functions were assessed, including updating, change and

inhibition, as well as decision making and mental planning. In addition, clinical variables were investigated as possible mediators of executive dysfunction, including pain intensity, psychiatric comorbidity, medication and BMI. The results of this study evidenced worse performance for fibromyalgia patients showing impairments in the executive functions of updating, change inhibition, decision making and mental planning in fibromyalgia. Among the clinical variables, BMI and pain intensity accounted for the largest proportion of variance in performance.

Study 2 focused on the study of executive functions in fibromyalgia using a Go/No-Go task. Performance was assessed using traditional and exGaussian parameters of reaction time variability, as well as speed and accuracy indices. Fibromyalgia patients showed lower cognitive flexibility, as well as poor cognitive and/or motor speed. In addition, findings showed greater fluctuations in executive control and temporal lapses of attention in fibromyalgia. While the greater decrease in hit rate after task rule change indicates poor cognitive flexibility, the absence of differences in false alarm rate suggests intact response inhibition.

Study 3 of the present Thesis Doctoral explored the influence of BMI and the primary clinical symptoms of fibromyalgia (pain, fatigue, insomnia, anxiety and depression) on attention, memory and processing speed in fibromyalgia. In addition, the main clinical symptoms of the disorder were assessed. Fibromyalgia patients showed markedly reduced cognitive performance in selective, sustained and divided attention, visuospatial memory and processing speed, but no differences were observed in verbal memory. Furthermore, the results showed that BMI negatively affects sustained and selective attention, verbal memory and processing speed, being the main predictor of performance in these basic cognitive processes. The results confirm the presence of cognitive deficits associated with attention and visual memory, as well as slower processing speed in fibromyalgia.

Study 4 is focused on the study of the ability to accurately identify facial expressions of emotions and their relationship to executive functioning in fibromyalgia. The executive function components of change, updating and inhibition were also studied, as well as the effects of comorbid depression and anxiety. Fibromyalgia patients showed

poorer ability to recognise emotions. Moreover, their recognition accuracy was positively correlated with performance on most executive function tasks. Emotion recognition did not vary as a function of comorbid psychiatric disorders or medication use.

In summary, the findings from the different studies that make up this Doctoral Thesis show poor cognitive performance in executive function, specifically in the components of updating (working memory, verbal and figurative fluency, analogical reasoning), decision making and, for the first time, verbal planning. With respect to the components of flexibility and cognitive inhibition, the findings have been less consistent, and further research is needed to clarify these aspects of executive functioning in fibromyalgia. Along the same lines, the results obtained allow us to affirm the existence of an impairment in basic cognitive processes in fibromyalgia, specifically in the cognitive dimensions of selective, sustained and divided attention, visuospatial memory and processing speed. However, the findings regarding verbal memory in these patients seem to point to an intact preservation of this cognitive dimension in fibromyalgia patients. With regard to the findings on emotional recognition in fibromyalgia, they seem to point to a detriment in the performance of emotional recognition through facial expression in these patients. In addition, the findings in this regard allow us to affirm that impaired emotional recognition performance is related to the components of updating, cognitive flexibility and inhibition, which in turn are frequently impaired in these patients. As for the contribution of clinical factors to the poor neuropsychological performance experienced in fibromyalgia, pain is again confirmed as one of the strongest predictors. In this regard, BMI has also emerged for the first time as a significant predictor of poor cognitive performance experienced in fibromyalgia. Specifically, BMI has been shown to be a significant predictor of both basic cognitive processes and higher order cognitive processes such as impaired executive functions in this clinical condition. However, on the basis of the findings, clinical factors such as anxious-depressive psychiatric comorbidity, fatigue, sleep disturbances and medication intake may be confirmed as secondary contributors in explaining the neuropsychological disturbances experienced by these patients. In conclusion, programmes aimed at reducing weight loss based on physical exercise adapted to fibromyalgia, which directly or indirectly improve cognitive function, as well as the implementation of cognitive stimulation programmes that include work on emotions, would be optimal for effective treatment in this complex and heterogeneous disease such as fibromyalgia.



# I. INTRODUCCIÓN

# Capítulo 1. Fibromialgia

## 1. Conceptualización de la Fibromialgia

### 1.1. Definición y antecedentes históricos

La fibromialgia o Síndrome de Fibromialgia (SFM) es conceptualizado como un trastorno complejo de dolor crónico de tipo musculoesquelético, no inflamatorio, generalizado, difuso y persistente, cuya etiología y patofisiología actual son desconocidas. El dolor, frecuentemente suele ser identificado como uno de los síntomas centrales de la fibromialgia, cuya intensidad suele oscilar entre moderada y aguda, siendo variable en el tiempo. Otros síntomas centrales que suelen acompañar a la fibromialgia incluyen rigidez matutina, fatiga, trastornos del sueño, alternaciones emocionales tales como ansiedad y depresión, y, déficits cognitivos tales como olvidos, dificultad de concentración, lentitud mental y/o problemas de atención y memoria (Reyes del Paso y cols., 2012; Rodríguez y Campos, 2013; Schaefer y cols., 2016; Van Middendorp y cols., 2008; Wolfe y cols., 1990; Wolfe y cols., 1995; Wolfe y cols., 2010;).

La génesis o etimología del concepto “fibromialgia” proviene del latín “*fibro*”, que significa tejido fibroso, del griego “*mios*”, que significa músculo y “*algia*”, que significa dolor. Conviene advertir y avanzar, que el término fibromialgia no será acuñado y aceptado por la comunidad médico-científica hasta finales del s. XX.

El origen de la fibromialgia se remonta a finales del s. XVI, momento ya en el cual, en la literatura europea, se pueden encontrar descripciones médicas acerca del dolor de tipo musculoesquelético. Concretamente, será un médico francés, Guillaume de Baillou, quien en 1592 acuñó el término reumatismo muscular para referirse a un conjunto de síntomas caracterizado por dolor muscular y fiebre de tipo reumático (Ruhman, 1940).

Posteriormente en el s. XVIII, la ciencia médica comenzó a diferenciar entre distintos tipos de trastornos musculoesqueléticos basados, bien, en un reumatismo de tipología articular, cuyas manifestaciones clínicas estaban versadas en deformidades musculares de los tejidos blandos, o bien, en un reumatismo muscular que no producía afectación deformante de los tejidos blandos, pero sí dolor (Block, 1993).

Durante el s. XIX, se describen diversas tipologías de reumatismo muscular las cuales recibirán diferentes nomenclaturas; si bien, estas primeras concepciones sobre la conceptualización del término serán vagas e imprecisas. En este contexto, Valleix en 1841, apuntó a la existencia de diversos puntos dolorosos (puntos gatillo) en distintas partes del cuerpo, los cuales irradiaban dolor a otras regiones cercanas a la palpación. Relacionó estos puntos dolorosos con el envío de información aferente a distintas vías neuronales. Propuso una evolución del concepto reumatismo muscular hacia una forma de neuralgia.

A comienzos del s. XX, será el neurólogo británico William R. Gowers (1904) quien acuñaría el término “fibrositis”, para referirse a una afección caracterizada por dolor a la presión ejercida con las yemas de los dedos en músculos endurecidos por la inflamación de tejido fibroso. Además, Gowers apuntó hacia la existencia de dolor espontáneo e hipersensibilidad a la presión mecánica, fatiga, trastornos del sueño, y una agudización de la sintomatología experimentada por la exposición al frío y el sobreesfuerzo muscular. Asimismo, en el año 1904 Ralph Stockman instauró los fundamentos patológicos para la hipótesis de la inflamación del tejido fibroso propuesta por Gowers. Concretamente, Stockman (1904), apuntó hacia la existencia de nódulos dolorosos, en los que se observaba una hiperplasia de carácter inflamatorio del tejido conectivo. Sin embargo, esta teoría finalizó siendo refutada debido a que los hallazgos evidenciados a través de biopsias realizadas sobre el tejido muscular no pudieron confirmar la presencia de inflamación en dichos tejidos musculares.

Posteriormente, Halliday en 1937 (Halliday, 1937, 1953), sugirió descartar el concepto de fibrositis por el concepto de *síndrome*, el cual estaría caracterizado por un cuadro de dolor, rigidez e inflamación. Más concretamente, apuntó que el reumatismo muscular era una expresión de un estado psiconeurótico crónico.

En línea con lo anterior, a lo largo de la Segunda Guerra Mundial y posteriormente a esta, se produjo un elevado número de casos diagnosticados de fibrositis entre los combatientes. Así, en un hospital de la milicia británica, aproximadamente el 70% de los pacientes ingresados con patologías reumáticas fueron diagnosticados de fibrositis (Bach, 1947). Adicionalmente, en los hospitales de la milicia de EE. UU., se informó de una

prevalencia del 5,8% de pacientes quienes presentaron manifestaciones de dolor muscular similares (Beeson y Scott, 1942; Boland, 1943). En este contexto, será Boland (1947), quien planteó un viraje del concepto de fibrositis hacia el concepto de “reumatismo psicógeno”, ante la ausencia de hallazgos que justificasen la sintomatología física, definiéndolo como la expresión musculoesquelética de alteraciones funcionales, estados de tensión, o psiconeurosis. Actualmente y, principalmente, dentro del contexto médico, persiste la polémica en torno a si la enfermedad posee un origen orgánico o si por el contrario posee un origen psicógeno negando en este último caso, la existencia de la enfermedad.

En años posteriores Graham, reavivó el interés particular durante las décadas de 1950 y 1960 sobre el conocimiento y comprensión de la fibromialgia, a través de su aportación sobre fibrositis en el reconocido libro de texto de reumatología, artritis y afecciones afines publicado en 1949. En torno a los años 1952 y 1953, este autor conceptualizó la “fibrositis” como un síndrome de dolor producido en ausencia de una enfermedad orgánica definida. Traut (1968) perteneciente a la Universidad de Illinois, en concordancia con la conceptualización que actualmente se tiene de fibromialgia, describió la “fibrositis muscular” o “reumatismo no articular” como un síndrome caracterizado por dolor y rigidez generalizados, trastornos del sueño, fatiga, dolor de cabeza, colitis y dolor a la palpación en puntos gatillo, que incluyen los tejidos blandos del cuello, hombro, codo, túnel carpiano, palmas (contractura de Dupuytren) y zona lumbar, que afectaba predominantemente a la mujer.

Por añadidura, conviene advertir que diversos autores afirman que los primeros usos del término fibrositis no pueden ser considerados como sinónimo o antecedente inmediato de la fibromialgia (Vidal, 2015).

En 1976, el médico estadounidense Kahler Hench acuñó por primera vez el término *fibromialgia* abandonando el término fibrositis debido a la inexistencia de un daño inflamatorio específico. Smythe y Moldofsky (1977), con su trabajo titulado "Dos contribuciones para la comprensión del síndrome de fibrositis", contribuyeron a la comprensión de la fibromialgia con la publicación de la primera descripción clínica detallada de la misma. Concretamente, propusieron un conjunto de criterios diagnósticos

que incluían síntomas de dolor crónico, alteraciones del sueño, rigidez matutina y fatiga para los que no se requería un método de definición o evaluación determinado y los cuales, supondrían su principal limitación. Además, de este conjunto sintomatológico, definieron explícitamente, el criterio de recuento de puntos sensibles y la necesidad de la presencia de 12 puntos sensibles al dolor a la palpación entre 14 áreas anatómicas especificadas. Este requisito explica por qué la cuantificación de puntos sensibles (basado en la palpación digital) fue considerado la característica más relevante de la fibromialgia, mientras que el resto de síntomas propuestos fueron ignorados (Galvez-Sánchez y Reyes del Paso, 2020).

Sin embargo, aun cuando la fibromialgia conlleva tras de sí siglos de estudio, el reconocimiento de esta como enfermedad es relativamente reciente. No será hasta el año 1981 cuando el término fibromialgia se expandió ampliamente a través de la comunidad científica, siendo esencial para ello el trabajo de Yunus y cols. (1981). Así, el trabajo de estos autores introdujo una cohesión unánime de criterios esenciales para emitir el diagnóstico de fibromialgia. Al inicio de estos criterios, distinguieron entre afección primaria o secundaria, siendo la afección secundaria conocida por el término fibrositis secundaria. Definitivamente, la distinción primaria versus secundaria desaparecería en años posteriores. Por primera vez, y gracias a los criterios marcados por Yunus y cols. la sintomatología comenzó a desempeñar un rol central en el diagnóstico, enfatizando la comprensión y el tratamiento de la fibromialgia. Otra aportación indispensable derivada del trabajo de estos autores y la cual sigue siendo importante en el abordaje por parte de atención primaria en la actualidad (Heymann y cols., 2017), es que la fibromialgia debe considerarse en virtud de unos rasgos definitorios propios y no diagnosticarse por la ausencia de otras afecciones médicas identificables.

Años más tarde, concretamente en 1987, la Asociación Médica Americana reconoce la fibromialgia como una afección médica con entidad nosológica propia. Posteriormente, en 1990, el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, [ACR]) estableció la primera conceptualización unánime de fibromialgia, primero comprendida como síndrome y posteriormente comprendida únicamente a través del término fibromialgia (Wolfe y cols., 1990). Actualmente la fibromialgia es reconocida

como síndrome, debido a la heterogeneidad sintomatológica que comprende (Wolfe, 2010; Wolfe y cols., 2010).

Finalmente, instituciones de marcada referencia para el ámbito científico-sanitario tales como la International Association for the Study of Pain (IASP) o la Organización Mundial de la Salud (OMS), han introducido este síndrome dentro de sus respectivas clasificaciones taxonómicas; así, el código diagnóstico para esta afección médica otorgado por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-10, por sus siglas en inglés ICD-10) es el M79.9 y el código X33.X8a en la clasificación taxonómica utilizada por la IASP (OMS, 1992; Merskey y Bogduck, 1994).

## 1.2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad y comorbilidad

El dolor musculoesquelético generalizado, persistente, multifocal y difuso constituye la manifestación clínica más notable de la fibromialgia; además, el dolor aumenta o disminuye a lo largo del día, siendo con frecuencia de naturaleza migratoria (Claw, 2009). Conjuntamente a lo anterior, los pacientes aquejados de fibromialgia manifiestan típicamente una respuesta de hiperalgesia difusa (aumento de la respuesta dolorosa a estímulos clasificados normalmente como dolorosos) y/o alodinia (respuestas dolorosas ante la presentación de estímulos clasificados normalmente como no dolorosos) ante diferente estimulación nociceptiva (Moshiree y cols., 2007; Loggia y cols., 2014; Sumpton y Moulin, 2013). Según Claw (2009), estas manifestaciones provienen de una anomalía en el procesamiento sensorial del dolor y no de una alteración proveniente de la zona del cuerpo donde se percibe el dolor. Así, la identificación de estas características del dolor es extremadamente útil para la realización de un diagnóstico diferencial entre la fibromialgia y otros trastornos que cursan habitualmente con dolor (por ejemplo, a diferencia con la fibromialgia, en el dolor de origen periférico tanto la ubicación como la gravedad del dolor suelen tener una menor variabilidad).

En esta misma línea, otras manifestaciones clínicas presentes muy frecuentemente en fibromialgia incluyen condiciones clínicas como la fatiga, siendo más acusada en la mañana y relacionada con el sueño no reparador (Aaron y cols., 2000; Faro y cols., 2014)), trastornos del sueño, fundamentalmente insomnio (Wolfe y cols., 1990) y sueño poco profundo, rigidez matutina, trastornos ansioso-depresivos y alteraciones cognitivas como déficit ejecutivo y pobre procesamiento emocional (McBeth y Mulvey, 2012; Muñoz Ladrón de Guevara et al., 2018; Muñoz Ladrón de Guevara et al., 2021; Rodríguez y Campos, 2013), quejas pélvicas como cistitis intersticial, endometriosis, dismenorrea (primaria y secundaria), y trastornos de sensibilidad como vestibulitis vulvar y vulvodinia, las cuales conducen a dificultades en las relaciones sexuales (Caldarella y cols., 2006; Claw, 2009; Constantini y cols., 2017; Heidari y cols., 2017; Kalichman, 2009), alteraciones gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable (Jonshon y cols., 2018; Häuser y cols., 2019), dolor en vesícula biliar (Constantini y cols., 2016) y diverticulosis de colon (Constantini y cols., 2017), hipersensibilidad al frío, al calor y al estrés (De Roa y cols., 2018), lumbalgia crónica, dolor de cabeza o trastorno de la articulación temporomandibular (Sluka y Claw, 2016), mareos y vértigos (Peinado-Rubia y cols., 2020) relacionados intensamente con sensación de inestabilidad o tambaleo, especialmente después de estar de pie durante períodos prolongados (Jones y cols., 2009), parestesia en las extremidades, manos o tronco (descrita por los pacientes como una sensación de hormigueo o como un pinchazo) (Rehm y cols., 2010), molestias en las extremidades inferiores y síndrome de piernas inquietas (Viola-Saltzman y cols., 2010), pérdida de audición (Kapusuz y cols., 2017) y sensación subjetiva de sequedad de ojos (xeroftalmia) y de boca (xerostomía), visión borrosa, fotofobia y fenómeno de Raynaud (Wolfe y cols., 1990), entre otros.

Se han identificado diversos factores moduladores implicados en la gravedad de la sintomatología en fibromialgia. Así, se ha confirmado que la tipología, ubicación y gravedad del dolor (entre otros síntomas) se va a ver modulado por factores tales como la actividad laboral, las comorbilidades (como la obesidad), la alimentación, la condición física, las oscilaciones en la temperatura y el estrés físico y/o mental (Bossema y cols., 2013; Casale y cols., 2019; Lacasse y cols., 2016; Rossi y cols., 2015; Staud y cols., 2010).

En lo referente a la comorbilidad, la fibromialgia comúnmente ha sido asociada a altas tasas de comorbilidad psiquiátrica (Bateman y cols., 2016; Bortolato y cols., 2016; Gota y cols., 2017; Gelonch y cols., 2017; Penfold y cols., 2016). A este respecto, el trabajo desarrollado por el equipo de investigación de Häuser y cols. (2013) reveló que el 45,3% de los pacientes de fibromialgia cumplían los criterios para ser diagnosticados de Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT). Otro estudio realizado en el mismo año evidenció la fuerte comorbilidad existente entre la fibromialgia y los diagnósticos de trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y TEPT (Galek y cols., 2013). Anteriormente, un estudio liderado por Santos en el año 2011, puso de manifiesto una marcada incidencia del trastorno depresivo mayor en fibromialgia, pues un 40,5% de esta población recibió este diagnóstico. Un estudio más actual desarrollado por Alciati y cols. (2020) evidenció que la comorbilidad entre el trastorno de pánico y el trastorno bipolar se expresa en los pacientes con fibromialgia en niveles más elevados que en la población general y que en las muestras de pacientes psiquiátricos ambulatorios. Además, Soriano-Maldonado y cols. (2015) muestran que los pacientes con fibromialgia que habían sido diagnosticados a su vez de depresión comórbida también experimentaron una mayor intensidad dolorosa, mayor fatiga y una peor calidad del sueño.

En esta misma línea, la asociación entre la fibromialgia y distintas condiciones reumatológicas es bien conocida; por ejemplo, distintos estudios han mostrado la coexistencia entre fibromialgia, artritis reumatoide y/o lupus sistémico eritematoso (de Melo y Da-Silva, 2012; Gist y cols., 2018; Torrente-Segarra y cols., 2016), fibromialgia y síndrome de Sjogren's (Choi y cols., 2016; Erbasan y cols., 2017), y fibromialgia y espondiloartritis (Wach y cols., 2016). A su vez, la fibromialgia tiene una alta tasa de coexistencia con una serie de manifestaciones clínicas como dolor visceral, miofascial y craneofacial como la migraña (de Tommaso et al., 2014), diabetes mellitus, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca congestiva (Duffield y cols., 2017; Häuser et al., 2019; Heidari y cols., 2017; Lichtenstein y cols., 2018; Su y cols., 2015; Tsai y cols., 2015). Además, la literatura destaca la asociación existente entre la fibromialgia y una regulación autonómica aberrante, como el incremento de la actividad simpática ante condiciones estresantes y en reposo, reducción de la actividad parasimpática, variabilidad de la frecuencia cardíaca, alteración de la presión sistólica y sensibilidad de la actividad barrorefleja (Reyes del Paso y cols., 2012; Zamuner, Porta y cols., 2015; Zamuner y cols., 2016; Zamuner, Barbic y cols., 2015; Zamuner y cols.,

2017).

Finalmente, la fibromialgia suele presentar altas tasas de comorbilidad con el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC). Ambos síndromes, son considerados como Síndromes de Sensibilización Central al dolor. En este contexto, en un estudio desarrollado en España en 2014 (Faro y cols., 2014), la fibromialgia estuvo presente en 528 pacientes (54%) de una muestra total de 980 pacientes afectados de SFC. Concretamente, este estudio analizó las posibles diferencias en la clínica y evolución de la fatiga en pacientes con SFC y fibromialgia comórbida y no comórbida. Los resultados evidenciaron mayores niveles de fatiga, dolor, sintomatología neurocognitiva, disfunción neurovegetativa, mayores tasas de fatiga autoinformada y una peor calidad de vida percibida en el grupo de pacientes con fibromialgia. En conclusión, la comorbilidad de la fibromialgia agrava las manifestaciones clínicas, la fatiga y la percepción de la calidad de vida en pacientes aquejados de SFC.

### 1.3. Criterios diagnósticos en Fibromialgia

La ausencia de parámetros objetivos para el diagnóstico de fibromialgia ha constituido un problema significativo de primer orden para la investigación y abordaje clínico de la misma (Hooten y cols., 2013; Moyano y cols., 2015; Okifuji y Hare, 2013), además de producir un profundo menoscabo en el reconocimiento social de la enfermedad y la atención médica.

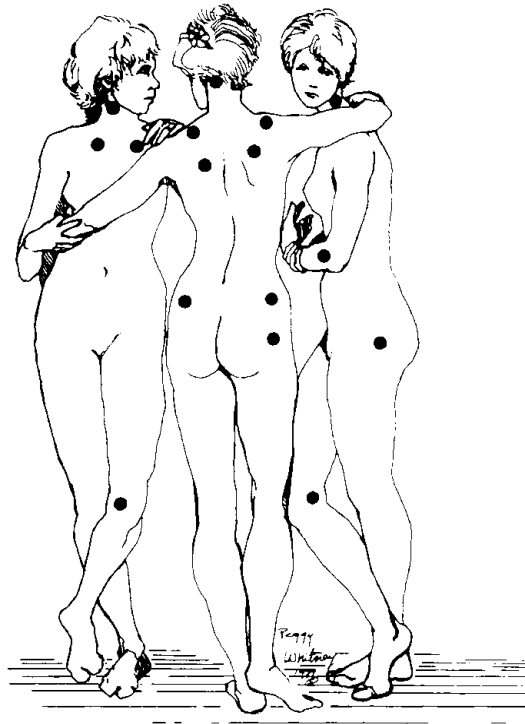
Tal y como se comentaba al comienzo, en 1987, la Asociación Médica Estadounidense aceptó la fibromialgia como una enfermedad, momento en el cual, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) instauró un comité para el establecimiento de los criterios diagnósticos de la enfermedad (Wolfe y cols., 1990). Como resultado de lo anterior, para su diagnóstico era indispensable que:

1. El paciente presentara una historia de dolor generalizado (cuando afecta a cada uno de los cuatro cuadrantes del cuerpo: lado derecho e izquierdo, sobre

la cintura y por debajo de ésta) durante al menos 3 meses y presencia de dolor en alguna región del esqueleto axial (columna cervical, dorsal, lumbar y pared torácica anterior).

2. Dolor a una presión de 4 Kg mediante algometría en 11 de los 18 puntos gatillo (tender points o puntos sensibles) localizados bilateralmente que se corresponden con áreas especialmente sensibles a estimulación mecánica (véase Figura 1):

- **Occipucio:** en la intersección del músculo suboccipital (1-2).
- **Cervical inferior:** en la cara anterior de los espacios intertransversos entre las vértebras C5-C7 (3-4).
- **Trapezio:** en el punto medio del borde superior (5-6).
- **Supraespinoso:** en el punto de origen supraescapular del borde medio (7-8).
- **Segunda costilla:** en las segundas articulaciones osteocondrales (9-10).
- **Epicóndilo lateral:** 2 cm distal a los epicóndilos (el relieve óseo del húmero donde se originan los músculos extensores del antebrazo) (11-12).
- **Glúteo:** en los cuadrantes superiores externos de las nalgas y pliegues anterior del músculo (13-14).
- **Trocánter mayor:** posterior a la protuberancia troncantérica (15-16).
- **Rodilla:** en la almohadilla medial de grasa próxima a la articulación (músculos en la cara interna de la tibia) (17-18).



**Figura 1.** Ubicación de los 18 puntos sensibles establecidos como criterio para el diagnóstico de la fibromialgia por el ACR (Wolfe y cols., 1990). Imagen basada en el original “*Las Tres Gracias*” del pintor francés Jean-Baptiste Regnault (1793).

Debido a las limitaciones que presentaba el modelo anterior, en 2010 el ACR presentó una nueva propuesta para el diagnóstico de la fibromialgia, la cual estaba basada fundamentalmente en la evaluación del dolor generalizado (Widespread Pain Index Scale [WPI]) y la evaluación de la gravedad de la sintomatología (Symptom Severity Scale [SS]). La WPI está conformada por una lista de 19 áreas corporales relacionadas con los puntos gatillo. La SS se divide en dos partes, donde una primera parte evalúa factores clínicos tales como gravedad de la fatiga, sueño no reparador y sintomatología cognitiva, y una segunda parte que consta de una lista de 41 síntomas los cuales los pacientes deben de identificar, tales como síndrome del intestino irritable, debilidad muscular, Síndrome de Raynaud, dolor de cabeza y depresión, entre otros. Además de lo anterior, los pacientes deben de haber experimentado la sintomatología ininterrumpidamente durante al menos 3 meses y el dolor no puede ser explicado mejor por otra patología.

En 2011, se estableció una nueva revisión de los criterios propuestos por el ACR de 2010 (Wolfe y cols., 2011a) con el objetivo de eliminar la barrera que suponía el requisito indispensable por el cual debía de ser un médico quien realizara la administración de las escalas; para ello, y debido fundamentalmente a que gran parte de los ítems de la WPI y la SS pueden ser autoinformados, introdujo breves modificaciones para permitir la autoadministración de estas por parte del propio paciente (Wolfe y cols., 2011b). Adicionalmente, estas modificaciones se llevaron a cabo con el objetivo de facilitar su uso en estudios epidemiológicos y/o comunitarios, pero no para ser constitutivas como herramientas de autodiagnóstico en el contexto clínico (Wolfe y cols., 2011a). Sin embargo, una de las principales limitaciones de esta nueva revisión fue el hecho de ignorar y/o confundir que el dolor en los pacientes pudiera estar siendo explicado por otro trastorno primario no identificado.

En 2016, una nueva revisión de los criterios diagnósticos en fibromialgia fue llevada a cabo (Wolfe y cols., 2016). En esta nueva propuesta, se debían cumplir dos requisitos: 1) presencia de dolor generalizado, definido como dolor en los cuatro cuadrantes y/o en el esqueleto axial, pero excluyendo síndromes de dolor regionales tales como dolor mandibular, torácico, abdominal, facial y cefalea, y 2) los síntomas deben estar presentes con intensidad similar durante al menos 3 meses consecutivos.

Finalmente, únicamente los criterios de 1990 y 2010 han sido reconocidos y validados oficialmente por el ACR.

#### 1.4. Antecedentes epidemiológicos y principales costes asociados a la fibromialgia

Según una revisión elaborada por Cabo-Meseguer y cols. (2017), la prevalencia media global de la fibromialgia es del 2,1%, con una mayor afectación de mujeres (4,3%) que hombres (0,95%), lo que supone una proporción de 4:1. Estos datos son similares a los resultados obtenidos en el estudio desarrollado por Wolfe y cols. (1995) en el que la

prevalencia media global se sitúa en el 2,0%, siendo la población femenina la mayormente afectada.

En España, destacan los datos del estudio EPISER (Sociedad Española de Reumatología [SER], 2001) ya que se trata del estudio más citado en este campo a nivel nacional, revelando una prevalencia de la fibromialgia del 2,4% de la población, con una fuerte incidencia en el grupo de edad situado entre los 40-49 años y con una afectación fundamentalmente femenina (9 mujeres por varón). De otro lado, otro estudio español que recibe numerosas citaciones es el estudio EPIFFAC (Collado y cols., 2014), el cual revela afectación fundamentalmente femenina (96,6%), una edad media de los pacientes de 51,9 años en el momento en que se realizó el estudio, una edad media de inicio sintomatológico de 37 años, una edad media de 43 años en la recepción del diagnóstico, una latencia para la recepción/emisión del diagnóstico de 6,6 años desde el comienzo de la sintomatología y una duración media de 15,5 años desde el comienzo de la sintomatología y el momento en el cual se realiza el estudio. Por añadidura a ambos estudios, se ha observado que la fibromialgia es más prevalente en el ámbito rural que en el urbano, siendo igualmente más prevalente en personas con entornos socio-educativos y económicos más deprimidos (Mas y cols., 2008; SER, 2001). Posteriormente, una nueva actualización del estudio EPISER realizada en el 2016 (SER, 2019) vuelve a confirmar los hallazgos realizados por este mismo estudio en 2001 con respecto a la prevalencia de la fibromialgia en España, situándola en el 2.45%.

De otro lado, en España, las consultas de reumatología reciben entre un 10-20% de consultas por fibromialgia, mientras que otros servicios sanitarios no especializados reciben entre un 2,1% y el 5,7% de consultas por esta misma afección (SER, 2001).

En cuanto a los principales costes psicológicos asociados a la fibromialgia, esta se revela como la condición reumatológica con una peor calidad de vida relacionada con la salud mental, pues es la que presenta mayores tasas de depresión comórbida (Mas y cols., 2008). Por añadidura, según estos autores casi el 80% de los pacientes de fibromialgia informaban de cogniciones negativas acerca de su estado de salud general (creencia universal de que su estado de salud tanto físico como psíquico era regular o malo). Asimismo, este equipo científico informa de que la fibromialgia se trata de la segunda

condición clínica reumatológica (únicamente superada por la artritis reumatoide), que supone un gran impacto en la funcionalidad de estos pacientes.

En síntesis, la fibromialgia en comparación con otras afecciones reumatológicas supone la afección clínica de mayor impacto negativo a nivel emocional, familiar, social intelectual y sanitario (Cabo-Messenguer y cols., 2017).

Por otra parte, los principales costes económicos asociados a la fibromialgia supondrían a la sanidad pública española, un coste de paciente/año de 11.629,03 euros, presumiendo un coste total anual de 12.993 millones de euros, lo que a su vez supondría un 32,5% del coste sanitario total (Cabo-Messenguer y cols., 2017). En este sentido, los pacientes afectados de fibromialgia suelen realizar un número mayor de consultas sanitarias dirigidas tanto a medicina de familia como a las diferentes especialidades médicas, además de necesitar un mayor número de prescripciones y exploraciones médicas (incluyendo pruebas médicas basadas tanto en técnicas de neuroimagen como en técnicas de laboratorio) en comparación con la población general (Busse y cols., 2013). En suma, las estimaciones realizadas desde el comienzo de las visitas médicas hasta la recepción de un diagnóstico preciso de la enfermedad, indican que estos pacientes tienden a realizar el doble de consultas médicas dirigidas tanto al médico de familia como a la recepción del doble de prescripciones médicas en comparación con otras afecciones clínicas (Hughes y cols., 2006).

### 1.5. Etiología y patogenia de la Fibromialgia

Actualmente, la etiología y patofisiología de la fibromialgia son desconocidas (Banfi y cols., 2020; Peck y cols., 2020), no existiendo signos somáticos específicos de la enfermedad, lo que a su vez provoca que se siga careciendo de una prueba objetiva que permita su confirmación diagnóstica (Choy, 2015; Okifuji y Hare, 2013); sin embargo, existe la consideración general de que diversos factores etiológicos poseen un papel central en la fisiopatología de la enfermedad (D'Agnelli y cols., 2019).

En este sentido, se han propuesto algunas hipótesis relacionadas con la existencia de citocinas proinflamatorias (como la Interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y la Interleucina-6 (IL-6), entre otras), las cuales podrían provocar alteraciones en las redes neuronales durante la interacción del sistema nervioso con las células inmunitarias, lo que podría conducir a un aumento de la sensibilización central y periférica, así como a procesos de neuroinflamación (Baral y cols., 2019; Ji y cols., 2016; Ohgidani y cols., 2017; Tsilioni y cols., 2016).

De otro lado, otros de los factores etiológicos que gozan en la actualidad de una posición central en la patogenia de la fibromialgia, son los polimorfismos genéticos relacionados con el dolor (Arnold y cols., 2019). La literatura previa ha puesto de manifiesto como hasta el 50% del desarrollo de dolor crónico puede ser explicado por herencia genética y como los familiares de primer grado de pacientes con fibromialgia poseen un riesgo de 8,5 veces mayor de desarrollar esta afección (Jones y cols., 2016; Mogil, 2012). Así, los polimorfismos genéticos implicados en la codificación de neurotransmisores como la serotonina o la dopamina, parecen estar en la base de la disfunción de los mecanismos de inhibición de las vías nociceptivas experimentadas por los pacientes de fibromialgia, a la vez que gozarían de una explicación central en la sintomatología ansioso-depresiva experimentada por estos pacientes (D'Agnelli y cols., 2019). Por ejemplo, algunos de los genes de neurotransmisores que reciben un fuerte apoyo empírico en la actualidad, serían el 5-HT<sub>2A</sub> (receptor 2A de 5-hidroxitriptamina) implicado a su vez en la sintomatología ansioso-depresiva, el gen 5-HTT (transportador de 5-hidroxitriptamina) implicado en el dolor endógeno, síntomas cognitivos y depresivos, fatiga y trastornos del sueño, el gen DRD4 (receptor de dopamina D4) implicado en la susceptibilidad a la fibromialgia y el polimorfismo COMT Val158Met implicado en los trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, síntomas cognitivos y depresivos, dolor y susceptibilidad a la fibromialgia, entre otros (Knezevic y cols., 2018; Lee y cols., 2018; Park y Lee, 2017). Pese a la gran influencia de la heredabilidad en la explicación de la enfermedad, ninguno de ellos resulta determinante.

A nivel del sistema neuroendocrino, se ha comprobado que el hipotálamo-hipófisis suprarrenal (HPA) ejerce cierta influencia sobre la patogénesis de la fibromialgia (Crofford, 2002). Dado que el eje HPA está claramente implicado en la regulación del

estrés y dado que éste se encuentra fuertemente asociado a la fibromialgia, diversos estudios han puesto de manifiesto altos niveles de cortisol asociados a un ritmo circadiano irregular y elevados valores de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (tanto a nivel basal como en respuesta al estrés) en pacientes de fibromialgia (Ferraccioli y cols., 1990; Geenen y cols., 2002; McCain y Tilbe, 1989; Neeck, 2000).

Igualmente, como otros factores desencadenantes de la enfermedad se ha propuesto que determinadas infecciones bacterianas provocadas por virus como el Parvovirus, el virus Hepatitis C (VHC), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y Coxsackie B, podrían estar implicados en el desarrollo de esta afección (Buskila y cols., 1990; Leventhal y cols., 1991; Nash y cols., 1989; Rivera y cols., 1997).

Asimismo, se ha propuesto que los traumatismos físicos, las vacunas, las sustancias químicas, los accidentes de tráfico, el padecimiento de enfermedades graves y/o de larga duración y el haber sufrido cirugías mayores, pueden actuar como factores desencadenantes (Ablin y cols., 2006; Bell y cols., 1998; Buskila y Neumann, 2000; Greenfield y cols., 1992; Waylonis y Perkins, 1994).

Finalmente, ha sido ampliamente documentado que el trauma emocional relacionado con el abuso físico y/o sexual y la violencia de género se asocian frecuentemente con el desarrollo posterior de fibromialgia (Chandan y cols., 2021; Low y Schweinhardt, 2012; Theoharides y cols., 2015; Walker y cols., 1997). Además, se ha revelado que el trauma psicológico experimentado por la pérdida de los progenitores o alguno de ellos a edad temprana y la negligencia parental en la infancia, poseen cierta causalidad en el origen y desarrollo posterior de la fibromialgia, pues ambos grupos de personas comparten con esta afección niveles anormales del funcionamiento autónomo y una mayor producción de hormonas relacionadas con el estrés en la edad adulta (Theoharides y cols., 2015). Similarmente, las relaciones familiares disfuncionales y un nivel socioeconómico deprimido, han sido informados como claros predictores del desarrollo posterior de la enfermedad, así como de dolor generalizado en la vejez (Low y Schweinhardt, 2012).

### 1.5.1. Sensibilización Central al Dolor en Fibromialgia

Dentro de las hipótesis explicativas que pretenden arrojar luz sobre la etiología de la fibromialgia, la que está recibiendo en la actualidad un fuerte apoyo empírico es la hipótesis de la Sensibilización Central al Dolor (Claw, 2015; Fillingim y cols., 2016; Hazra y cols., 2020; Wolf, 2011).

Tradicionalmente y anterior al hallazgo del fenómeno de la sensibilización central, ha imperado la creencia general de que la experimentación del dolor era fruto de la presencia de una estimulación nociva periférica (dolor nociceptivo), o bien, estaba producida por lesión tisular y/o activación del sistema inmunitario (dolor inflamatorio) y/o como resultado de una lesión en el sistema nervioso periférico o central (dolor neuropático). Sin embargo, de sobra es conocida la existencia de distintas condiciones clínicas de dolor, entre ellas la fibromialgia, donde no hay presencia de estimulación nociva, inflamación o daño del sistema nervioso y sí hay presencia de dolor, reflejando por tanto una disfunción del sistema nervioso central caracterizada por una hipersensibilidad al dolor (Latremoliere y Wolf, 2010), así como unos mecanismos aberrantes en los sistemas inhibitorios de modulación del dolor (Jensen y cols., 2009; Price y Staud, 2005). La sensibilización central al dolor se manifiesta a través de la existencia de una hiperalgesia primaria o incremento de la respuesta ante estímulos nociceptivos y/o no nociceptivos (Staud y Smitherman, 2002), hiperalgesia secundaria o aumento del campo receptivo (Sorensen y cols., 1995), la alodinia (Petzke y cols., 2003), los procesos de sumación temporal o windup (Staud y cols., 2007; Staud y cols., 2008), y, la actividad exacerbada de la neuromatriz del sistema nervioso central (Cook y cols., 2004; Gracely y cols., 2002; Pujol y cols., 2009).

Pero, ¿en qué consiste exactamente el fenómeno de la sensibilización central al dolor? Para su comprensión es necesario remontarse al año 1965, donde los autores Melzark y Wall, propusieron la *teoría de la compuerta al dolor*. Desde esta teoría se proponía que la transmisión sensorial del dolor podía ser modulada en la médula espinal a través de diversos controles inhibitorios, si bien, estos controles inhibitorios no consiguieron ser identificados hasta la década de 1980 (Basbaum y Fields, 1984). Además, otro hito importante para la comprensión de la sensibilización central al dolor,

fue el descubrimiento del *fenómeno del windup (sumación temporal)*, definido como un aumento progresivo de los disparos del potencial de acción en el transcurso del estímulo en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal en las cuales la estimulación periódica de baja frecuencia provocaba una activación de las fibras C (Mendell y Wall, 1965). A estos trabajos se suman los trabajos desarrollados por Iggo (Brown e Iggo, 1967; Iggo, 1967) y Perl (Bessou y Perl, 1969; Burgess y Perl, 1967; Perl, 1968), quienes habían descrito la existencia una serie de neuronas sensoriales específicas para la respuesta a estímulos nocivos, conocidas posteriormente como *nociceptores* (Woolf, 2007). Posteriormente, en la década de los 70, se describió por primera vez el *fenómeno de la potenciación a largo plazo (PLP)* en el hipocampo (Bliss y Lomo, 1973), definida como un aumento persistente y duradero en la eficacia sináptica, como resultado de someter a las neuronas implicadas a una estimulación eléctrica de elevada frecuencia, registrándose por primera vez en la médula espinal en 1993 (Randic y cols., 1993). Comprensivamente, este fenómeno se vio ampliamente documentado y corroborado debido a los trabajos desarrollados por Wolf y su equipo de investigación a partir de la década de 1980, los cuales pusieron de manifiesto el aumento y mantenimiento de la eficacia sináptica en las neuronas nociceptivas del asta dorsal de la médula espinal (efecto mantenido incluso minutos después de la finalización del estímulo condicionante), provocados por la fuerte activación de los potenciales de acción en el SNC como respuesta a la estimulación eléctrica y/o como respuesta a la estimulación natural de los nociceptores (Thompson y cols., 1990; Woolf, 1983; Woolf y cols., 1988; Woolf y King, 1990). El PLP, consiste, por tanto, en un componente fundamental para la comprensión del fenómeno de la sensibilización central al dolor, contribuyendo fuertemente al mismo (Ikeda y cols., 2003; Ikeda y cols., 2006; Ji y cols., 2003).

Bien, llegado este momento, es indispensable la diferenciación de los mecanismos facilitadores del fenómeno de la sensibilización central; así, por un lado, mientras el efecto del windup precisa la presentación repetida de estímulos que mantengan la activación de nociceptores C no mielinizados, contribuyendo por tanto, más a la explicación del dolor en contextos experimentales, en el PLP, la activación de estos nociceptores se mantiene posteriormente a la desaparición del estímulo condicionante, contribuyendo fuertemente a la explicación de la perdurabilidad del dolor en la fibromialgia (Mazo y cols., 2015; Rygh y cols., 2005; Vierck y cols., 1997; Woolf, 2011).

## **Capítulo 2. Déficits neuropsicológicos en la Fibromialgia**

## 1. «Discognición», «fibro-fog» y Fibromialgia: magnitud del problema

Los pacientes de fibromialgia tienden a experimentar déficits cognitivos de diversa índole y de forma global (Glass y Park, 2001). Sin embargo, a pesar de este hecho, y, a pesar de que los déficits cognitivos han sido reportados por los pacientes como uno de los síntomas centrales del impacto de la fibromialgia, y que por sí mismos, son lo suficientemente graves para afectar al funcionamiento profesional y social de estos pacientes (Mease y cols., 2009; Schmidt-Wilcke y cols., 2010; Williams y cols., 2011), no fue hasta el año 2001, tras el trabajo pionero de Glass y Park, cuando comenzó el estudio de los déficits neuropsicológicos en fibromialgia. A este respecto, los déficits cognitivos no formaron parte del diagnóstico de la fibromialgia hasta la actualización de los criterios de diagnóstico de la enfermedad (Wolfe y cols., 2010).

Los pacientes con fibromialgia reportan un mayor deterioro cognitivo en comparación con los pacientes aquejados de cualquier otro trastorno reumatológico (Park y cols., 2001); comprensivamente, los déficits cognitivos son 2,5 veces más frecuentes en pacientes con fibromialgia, constituyendo esta cifra un incremento de hasta un 76,4 – 82,5% de los pacientes con fibromialgia quienes reportan quejas sobre estos déficits cognitivos en las consultas de reumatología, informando más del 50% de estos pacientes de confusión mental (Katz y cols., 2004).

Tradicionalmente, el concepto de «discognición» ha sido comúnmente utilizado por distintos sectores como los medios de comunicación escritos y/o electrónicos y la literatura científica, para referirse tanto a la disminución en el desempeño del funcionamiento cognitivo en los pacientes de fibromialgia como a la disfunción cognitiva experimentada subjetivamente por estos pacientes (Glass, 2009; Rutledge y cols., 2009); comprensivamente, a la percepción por parte de los pacientes de esa discognición, es lo que se ha acuñado como «fibro-fog» o «fibro-niebla».

Así, los pacientes suelen informar de un amplio espectro de problemas cognitivos incluyendo quejas sobre la función cognitiva general, dificultad de concentración y atención, memoria, estado de hipervigilancia, lenguaje y problemas de confusión y/o lentitud mental, siendo estos problemas catalogados por los pacientes como más

incapacitantes que el propio dolor, reduciendo la calidad de vida de estos pacientes de forma dramática (Arnold y cols., 2008; Bennet y cols., 2007; Glass y cols., 2005; Grace y cols., 1999; Katz y cols., 2004; Kravitz y Katz, 2015; Mease y cols., 2005; Schaefer y cols., 2011; Zachrisson y cols., 2002). Específicamente estas quejas cognitivas incluyen pérdida de la capacidad de la memoria para recordar nombres, conversaciones, palabras y citas, problemas para expresar pensamientos, dificultad para recordar adecuadamente las direcciones y actividades programadas, pero, sobre todo, la experimentación de las vivencias y/o acontecimientos de la vida a través de una especie de neblina que les impide vivenciar estos con claridad (Arnold y cols., 2008; Katz y cols., 2004).

A pesar de la importancia y del impacto tan dramático en la calidad de vida de estos pacientes, la disfunción neuropsicológica en la fibromialgia ha recibido un menor apoyo empírico-clínico, centrándose esta sobre todo en el análisis y tratamiento del dolor clínico (Glass, 2006, 2009); sin embargo, su estudio en fibromialgia ha ido incrementándose de forma exponencial hasta llegar a la actualidad, donde la evidencia disponible abarca multitud de procesos neuropsicológicos.

No obstante, y a pesar del creciente cuerpo de literatura científica que rodea a este aspecto, las vías y correlatos clínicos y neurobiológicos asociados a estos déficits cognitivos en fibromialgia, no están clarificados.

### 1.1. Funciones Ejecutivas en la Fibromialgia

Las *funciones ejecutivas* han sido conceptualizadas como un conjunto de habilidades que permiten la regulación, coordinación y secuenciación de cogniciones y conductas dirigidas hacia objetivos acordes a las demandas situacionales (Elliott, 2003), siendo indispensables para poder llevar a cabo la mayoría de las tareas cotidianas. A este respecto, tradicionalmente diversos estudios que versan sobre su estructura, han definido las funciones ejecutivas como un componente cognitivo unitario (Denckla y Reiss, 1997; Zelazo y cols., 1997); sin embargo, estudios posteriores han evidenciado la existencia de múltiples componentes cognitivos parcialmente independientes, aunque relacionados

entre sí, que permiten emitir respuestas ante situaciones novedosas y complejas (Miyake y cols., 2002; Verdejo-García y Pérez-García, 2007), siendo esta última perspectiva la mayormente aceptada en la actualidad por la comunidad científica. Distintas taxonomías han identificado al menos tres componentes de la función ejecutiva; así, Miyake y cols. (2002) distinguen entre los componentes de actualización, inhibición y flexibilidad cognitiva, mientras que modelos como el de Verdejo-García y Pérez-García (2007), amplían el modelo anterior con la inclusión de la toma de decisiones.

Así, el *componente de actualización* implica la evaluación y seguimiento de información novedosa, y la actualización constante de la información almacenada en la memoria de trabajo (Miyake y cols., 2002). Además, estudios factoriales como el desarrollado por Verdejo-García y Pérez-García (2007), apuntan a que el componente de actualización se encuentra compuesto por los procesos de memoria de trabajo, fluidez y razonamiento analógico.

En este contexto, la memoria de trabajo, es comprendida como una red que facilita el almacenamiento, manipulación y actualización eventual de la información en el cerebro (D'Esposito y cols., 1995). Tradicionalmente, la memoria de trabajo ha sido abordada a través de tareas que implican a algunas sub-pruebas de las escalas Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale [WAIS], Wechsler, 1997), como, por ejemplo, Dígitos, Aritmética y Letras y Números, además del test Span Visual de la Escala de Memoria de Wechsler y el paradigma de las tareas N-back. Estas tareas requieren necesariamente un seguimiento activo, manipulación y retención permanente de la información (Miyake y cols., 2000).

En esta línea, la fluidez cognitiva, ha sido comúnmente evaluada a través de pruebas basadas tanto en fluidez verbal como en fluidez figurativa; concretamente, para la evaluación de la fluidez verbal es muy común el uso del Test de Fluidez Verbal FAS (Lezak, 2004), ya que, por un lado, permite la evaluación de la fluidez fonológica y por otro, la evaluación de la fluidez semántica a través de la necesidad de la persona evaluada de verbalizar distintos elementos pertenecientes a las categorías semánticas de Animales, Frutas y Herramientas. De otro lado, para la evaluación de la fluidez figurativa, es ampliamente utilizado el Ruff Figural Fluency (Ruff, 1996). Finalmente, dentro del

contexto de la actualización, ambas tareas deben mantenerse en la memoria de trabajo para crear constantemente respuestas nuevas y originales (Shao y cols., 2014).

En cuanto al razonamiento analógico, este implica la habilidad para la obtención de una conclusión derivada de unas hipótesis previas las cuales parten a su vez de una comparación entre diferentes estímulos o diferentes conjuntos estímulares. Comúnmente, para la evaluación de este proceso cognitivo se ha utilizado la prueba de Semejanzas del WAIS, en la cual, el participante debe ofrecer una analogía para cada uno de los distintos pares de palabras.

En esta misma línea, se encuentra el *componente de inhibición* de la función ejecutiva. Este componente, ha sido definido generalmente como la capacidad para anular o demorar deliberadamente respuestas dominantes o automáticas dirigidas por el reforzamiento inmediato y por lo general, inapropiadas. Al tratarse de un constructo multidimensional que implica múltiples procesos neuropsicológicos (cuentan por tanto, con estructuras cerebrales parcialmente independientes), da lugar a la presencia de distintos modelos neuropsicológicos explicativos de la inhibición: a) inhibición de respuesta, comprendida como la capacidad de anular respuestas (generalmente motoras) no congruentes con la situación demandada, b) descuento asociado a la demora, que implicaría la elección de reforzamiento inmediato de menor cantidad en lugar de la elección de un reforzamiento de mayor cantidad pero demorado en el tiempo, c) reflexión/impulsividad, definida como la habilidad para evaluar la información ante la toma de una decisión, y, d) auto-regulación, comprendida como la capacidad para regular el propio comportamiento con la finalidad de potenciar/conseguir las metas a largo plazo a pesar de la privación de control externo (Verdejo-García y cols., 2008). Para la evaluación del componente de inhibición, generalmente se utilizan dos modelos de pruebas; así, por un lado, se utilizan pruebas que evalúan la inhibición atencional, tales como, el Test de los Cinco Dígitos (Sedó, 2005) y el test de Stroop, mientras que, por otro, se utilizan pruebas que evalúan la inhibición motora, como el paradigma de las tareas Go/No-Go.

De otro lado, otro componente ejecutivo sería la *flexibilidad cognitiva*, comprendida como la capacidad de reorganizar el autoconocimiento rápidamente con el

objetivo de ajustar la respuesta para que esta sea congruente con los cambios producidos por las demandas ambientales (Spiro y Jehng, 1990). Al igual que ocurre con el componente de inhibición, la flexibilidad cognitiva es considerada como un constructo multidimensional que incluye los procesos de cambio entre múltiples tareas, operaciones o conjuntos cognitivos. Concretamente, la flexibilidad cognitiva es tradicionalmente evaluada a través del Wisconsin Card Sorting Test ([WCST] Grant y Berg, 1993), habiéndose utilizado en pacientes de fibromialgia (Verdejo-García y cols., 2009).

El componente ejecutivo de *toma de decisiones* puede ser comprendido como la capacidad de la persona para seleccionar la opción más ventajosa de entre un conjunto de diversas opciones. Comúnmente, para la evaluación de la toma de decisiones en fibromialgia se ha empleado la tarea Iowa Gambling Task ([IGT], Verdejo-García y cols., 2009). Así, el rendimiento neuropsicológico en esta tarea, es definido como la diferencia entre el número de decisiones ventajosas y desventajosas.

Se ha observado la presencia de deterioro ejecutivo en fibromialgia en una variedad de estudios a través de la realización de multitud de tareas cognitivas complejas, implicando principalmente, a los componentes de flexibilidad cognitiva, actualización, inhibición y toma de decisiones (Bennet y cols., 2009; Gelonch y cols., 2016; Henriksen y cols., 2009; Park y cols., 2001; Verdejo-García y cols., 2009; Walteros y cols., 2011). Sin embargo, y como ocurre con otros procesos cognitivos mencionados anteriormente, no existe consenso al respecto ya que, en otros estudios, los pacientes de fibromialgia mantenían intacta las funciones ejecutivas (Glass y cols., 2011; Veldhuijzen y cols., 2012; Wallitt y cols., 2008). Estas discrepancias entre los diversos estudios, podrían ser parcialmente explicadas por la inconsistencia en las pruebas seleccionadas, así como por el tamaño y las propias características de la muestra. Más comprensivamente, el estudio de Gelonch y cols. (2016), cuya muestra estuvo compuesta por 82 pacientes y 42 participantes sanos, evalúa tanto medidas subjetivas (evaluadas con Behavior Rating Inventory of Executive Function–Adult Version [BRIEF-A]) como objetivas de la función ejecutiva (evaluadas a través del FAS, Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT], N-back, Trail Making Test [TMT], WCST y Stroop). Aunque los hallazgos evidenciaron peores resultados para los pacientes de fibromialgia en comparación con los participantes sanos en todos los componentes de las funciones ejecutivas evaluadas

objetiva y subjetivamente, después de realizar ajustes para la ansiedad y la depresión, únicamente se mantuvieron diferencias en memoria de trabajo (BRIEF-A) y en inhibición (Test Stroop). Por otra parte, el estudio desarrollado por Park y cols. (2001) evidenció diferencias en la memoria de trabajo y la fluidez verbal en pacientes de fibromialgia (23 pacientes de fibromialgia y 46 participantes sanos). Estas deficiencias mostraron correlaciones con la intensidad del dolor, pero no con la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión) o fatiga. El estudio de Verdejo-García y cols. (2009), cuya muestra estuvo compuesta por 36 pacientes de fibromialgia y 36 participantes sanos, evidenció un peor rendimiento en las medidas de abstracción y distracción (WCST) y un pobre rendimiento cognitivo en toma de decisiones basadas en la emoción (IGT). Además, la intensidad y la interferencia del dolor, pero no el estado de ánimo negativo o el tratamiento farmacológico, se asociaron con el rendimiento cognitivo. Walteros y cols. (2011), quienes evaluaron la toma de decisiones [IGT] y el aprendizaje asociativo (Conditional Associative Learning Task [CALT]) en 15 pacientes de fibromialgia y en 15 participantes sanos, evidenciaron un rendimiento cognitivo deteriorado en ambos parámetros cognitivos en pacientes de fibromialgia. Además, el dolor se asoció con un peor rendimiento en IGT y la depresión fue asociada con un peor rendimiento en sendas pruebas. De otro lado, destaca el estudio desarrollado por Veldhuijzen y cols. (2012), en el que evalúan la inhibición cognitiva y la velocidad de procesamiento (test de Stroop y Multi-Source Interference Test [MSIT]) en un grupo de 35 pacientes de fibromialgia y 35 participantes sanos. Los hallazgos evidenciaron una capacidad de inhibición cognitiva intacta para ambos grupos, pero una merma en la velocidad de procesamiento para el grupo de pacientes. En la misma línea, se encuentra el estudio de Glass y cols. (2011) sobre inhibición cognitiva (evaluada a través de una tarea Go/No-Go) en un grupo de 18 pacientes de fibromialgia y 14 participantes sanos. Una vez más, los resultados evidenciaron una capacidad de inhibición cognitiva intacta en ambos grupos. Finalmente, el estudio llevado a cabo por Wallit y cols. (2008) con 27 pacientes de fibromialgia, 27 participantes sanos y 18 pacientes con dolor musculoesquelético, evidenció una flexibilidad cognitiva intacta (test de Stroop y TMT) para todos los grupos de participantes.

En suma, debido a las discrepancias mantenidas entre los hallazgos realizados por los distintos estudios, se hace necesario una mayor investigación que permita arrojar luz sobre las alteraciones neuropsicológicas en función ejecutiva en fibromialgia.

## 1.2. Atención, Memoria y Velocidad del Procesamiento de la Información en Fibromialgia

Conceptualmente, la *atención* se ha comprendido como una variedad de habilidades y capacidades por las cuales el organismo procesa ciertos estímulos mientras es capaz de ignorar otros (Lezak, 2004). Consiste, por tanto, en un proceso multidimensional dividido en diferentes subprocesos, que dan lugar a tres tipos de atención: selectiva, sostenida y dividida. Así, la atención selectiva (a menudo entendida como concentración), es definida como la capacidad que permite que la persona escoja la información o plan de ejecución más relevante para una tarea o contexto determinado (García-Ogueta, 2001; Posner y Petersen, 1990). Además, se ha argumentado que la atención selectiva está ampliamente relacionada con la vigilancia o atención sostenida (Brickenkamp, 1962), siendo definida esta última, como la capacidad de la persona que es capaz de activar los procesos mediante los cuales el organismo mantiene el foco atencional y alerta ante la aparición de ciertos estímulos durante largos períodos de tiempo (Parasuraman, 1984). Finalmente, la atención dividida se puede definir como la capacidad a través de la cual la persona escoge diversas informaciones o plan de ejecución a la vez, atendiendo a las múltiples demandas ambientales de forma simultánea (García-Ogueta, 2001; Posner y Petersen, 1990). Tradicionalmente, la atención selectiva ha sido evaluada a través del paradigma de las tareas Stroop, como también a través de test de cancelación como el test de atención d2. Además, comúnmente, este instrumento de medida ha sido utilizado como una medida confiable de la atención sostenida, por lo que ambos procesos cognitivos (atención selectiva y sostenida) pueden ser evaluados a través del d2 de forma conjunta. Finalmente, para la evaluación de la atención dividida, se ha empleado la parte B del TMT.

En línea con lo anterior, se encuentra la *memoria*, la cual es definida como la capacidad que permite al organismo almacenar y recuperar información (Lezak, 2004). Tradicionalmente, los modelos neuropsicológicos han identificado dos sistemas principales de la memoria, distinguiendo pues, entre la memoria declarativa (implica el recuerdo consciente de acontecimientos y experiencias anteriores) y la memoria procedimental (implicada en el aprendizaje de habilidades y rutinas) (Squire y Knowlton, 2000). En cuanto a uno de los instrumentos de medida ampliamente utilizados para la

evaluación de la memoria, se encuentra las Escalas de Memoria de Wechsler (Wechsler, 1997), el cual cuenta con un gran respaldo tanto en el ámbito científico como en el ámbito aplicado. Además, otro instrumento de medida ampliamente utilizado para la evaluación de la memoria relacionada con la memoria verbal, y, por tanto, con la memoria declarativa, es el instrumento de origen español denominado Test de Aprendizaje Verbal Español-Complutense ([TAVEC] Benedet y Alejandre, 1998). Por último, otro instrumento de medida ampliamente utilizado para la evaluación de la memoria visual y habilidades visuoespaciales, es el Test de la Figura Compleja de Rey.

De otra parte, el concepto de *velocidad de procesamiento de la información*, es comprendido como el conjunto de los tiempos invertidos en la percepción de la información, su procesamiento, y preparación y posterior ejecución de una respuesta (Rios-Lago y Periañez, 2010).

Así, las diferentes herramientas estandarizadas de evaluación neuropsicológica confirman la presencia de deterioro cognitivo general en la velocidad de procesamiento de la información, la atención, y la memoria, incluyendo la atención selectiva y sostenida y la memoria implícita, visual, verbal y semántica en pacientes con fibromialgia en comparación con sujetos sanos (Bar-On Kalfon y cols., 2016; Cherry y cols., 2014 ; Dick y cols., 2002; Dick y cols., 2008; Duschek y cols., 2013; Galvez-Sánchez y cols., 2021; Harker y cols., 2011; Kim y cols., 2012; Kravitz y Katz, 2015; Montoro y cols., 2015; Reyes del Paso y cols., 2012, 2015; Veldhuijzen y cols., 2012). Sin embargo, existe cierta controversia al respecto, ya que no todos los estudios realizados han observado estos déficits cognitivos en los pacientes con fibromialgia (Castel y cols., 2021; Grace y cols., 1999; Kim y cols., 2012; Leavitt y Katz, 2009; Miró y cols., 2011; Walitt y cols., 2008). A este respecto, esta variabilidad en los hallazgos realizados por las diferentes investigaciones, puede estar relacionada con un bajo poder estadístico o por la variabilidad de las variables dependientes seleccionadas como medidas principales de los objetivos evaluados; sin embargo, una hipótesis que puede estar contribuyendo especialmente a esta disparidad en los hallazgos realizados, es el hecho de que los pacientes de fibromialgia suelen emplear un elevado esfuerzo cognitivo a corto plazo para llevar a cabo de forma eficiente una prueba determinada, fenómeno conocido como “estar a la altura de las circunstancias” (Glass, 2006). Así, este fenómeno se encuentra reforzado

por los hallazgos realizados a través de técnicas de neuroimagen, evidenciando que los pacientes de fibromialgia emplean un mayor número de recursos cerebrales para realizar la misma tarea (Glass y cols., 2011). Comprensivamente, el estudio de Bar-On Kalfon y cols. (2016), realiza una evaluación del rol del esfuerzo en la disfunción cognitiva presente en pacientes de fibromialgia. Concretamente, evalúan la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento de la información y la función ejecutiva a través de una batería computarizada denominada NeuroTrax y el papel del esfuerzo a través del Test of Memory Malingering (TOMM). Los hallazgos muestran un detrimento en la atención y la velocidad de procesamiento en fibromialgia independientemente del nivel de esfuerzo, aunque el esfuerzo se asoció con todos los dominios cognitivos. De otro lado, la investigación liderada por Duschek y cols. (2013), evidenció un rendimiento cognitivo deteriorado en memoria implícita en pacientes de fibromialgia. Además, la intensidad de dolor se asoció fuertemente con el rendimiento cognitivo en estos pacientes, mientras que variables clínicas como la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión) y el uso de medicación, mostraron un rol secundario. Posteriormente, el estudio de revisión elaborado por Kravitz y Katz (2015), evidenció que los pacientes de fibromialgia presentan un rendimiento cognitivo deteriorado en memoria episódica, semántica y memoria de trabajo y atención. Más recientemente, el estudio liderado por Galvez-Sánchez y cols. (2021), en el que se evaluaba los dominios de alerta, orientación y control ejecutivo de la atención empleando la tarea Attentional Network Test-Interaction (ANT-I) en un grupo de pacientes de fibromialgia, artritis reumatoide y participantes sanos, sugirió un déficit de atención general en fibromialgia más que en los distintos dominios por separado. Además, los pacientes de fibromialgia, exhibieron un mayor tiempo de reacción y un mayor número de errores en la prueba. Sin embargo, un estudio reciente en el que se evaluaba la memoria episódica verbal a través de TAVEC y atención sostenida a través de Toulouse-Pieron Perceptual and Attention Test (TP) no arrojó diferencias entre los pacientes de fibromialgia y el grupo de participantes sanos en sendas medidas (Castel y cols., 2021). Estos resultados son consistentes con los hallazgos realizados por el grupo de Kim y cols. (2012), ya que utilizando el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) como instrumento de medida de la memoria verbal episódica, tampoco observan diferencias significativas entre el grupo de fibromialgia y el grupo de participantes sanos, así como, con el estudio de Miró y cols. (2011) quienes utilizando la tarea ANT-I no encuentran diferencias en el dominio de orientación de la atención entre un grupo de pacientes de fibromialgia y un grupo de participantes sanos.

En síntesis, debido a la contrariedad encontrada en los hallazgos estudiados, ciertamente merece la pena una mayor investigación que permita clarificar estos resultados contradictorios.

### 1.3. Reconocimiento emocional en Fibromialgia

Las expresiones faciales constituyen el principal medio de comunicación no verbal por el cual las personas comunican sus estados emocionales, siendo la capacidad de identificar con precisión estas expresiones faciales, vital para la interacción humana (Calvo y Nummenmaa, 2016). A este respecto, diversos estudios han puesto de manifiesto la posible contribución del factor emocional en la gravedad de la sintomatología en fibromialgia (Geenen y cols., 2012; Montoya y cols., 2004). De hecho, esta realidad se encuentra respaldada por diferentes estudios de neuroimagen los cuales evidencian una hiperactividad muy acusada en las áreas cerebrales encargadas del procesamiento afectivo del dolor en comparación con la actividad de las áreas encargadas del procesamiento del dolor sensorial en fibromialgia (Burgmer y cols., 2010; Claw, 2009; Duschek y cols., 2012). Por adición a lo anterior, se ha hipotetizado que los pacientes de fibromialgia son tremendamente sensibles al afecto negativo; a este respecto, diversos estudios evidencian cómo en pacientes de fibromialgia el aumento de la intensidad del dolor, ha sido fuertemente asociado a la vivencia de experiencias emocionales de tristeza, ansiedad y/o disgusto, en comparación con personas sanas o con pacientes afectados de dolor crónico pero de origen somático identificable (Davis y cols., 2001; Montoya y cols., 2005). En esta línea, es conocido el papel que las emociones ejercen en la toma de decisiones. Así, siguiendo el modelo del marcador somático propuesto por Damasio (1994), las señales corporales guiarían el proceso de toma de decisiones a través de la relación de cada posible alternativa de respuesta con las señales emocionales (marcadores somáticos) experimentadas previamente en situaciones similares a la actual. Tal y como se describió anteriormente, la IGT es la tarea de primera elección para la evaluación de la toma de decisiones basadas en la emoción; así, los hallazgos realizados al respecto, evidencian que un rendimiento ventajoso en IGT dependerá de las emociones (interpretadas a través de las señales corporales) que permitan conocer a priori las consecuencias derivadas de

las diferentes opciones de respuesta (Bechara y cols., 1997). Además, las investigaciones realizadas al respecto en neuroimagen, evidencian una alteración de la corteza orbitofrontal e insular (de suma importancia en toma de decisiones basadas en la emoción) como consecuencia de las distintas afecciones de dolor crónico, incluida la fibromialgia (Baliki y cols., 2006; Deus y cols., 2006). En suma, la identificación del reconocimiento emocional en humanos, constituye una habilidad heterogénea y compleja regulada por el procesamiento de la información, la cual, puede verse afectada por los déficits cognitivos asociados con la fibromialgia (Schlegel y cols., 2020; Yang y cols., 2015).

## **2. Etiología y correlatos clínicos asociados a los déficits neuropsicológicos en Fibromialgia**

En cuanto a la etiología de los déficits cognitivos en fibromialgia, no existe acuerdo entre los diversos autores. Aunque frecuentemente, estos déficits cognitivos han sido asociados a la contribución diferencial de diversos factores clínicos como el dolor clínico, la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y/o depresión), las alteraciones del sueño, la fatiga, la toma de medicación y el índice de masa corporal (IMC), ninguno de ellos ha conseguido explicarlo por completo (Duschek y cols., 2013; Montoro y cols., 2015; Muñoz Ladrón de Guevara y cols., 2018; Reyes del Paso y cols., 2012, 2015; Weiss y cols., 2013).

A este respecto, la hipótesis que mayor acuerdo empírico ha recibido, ha sido la experimentación del dolor clínico. Así, distintos estudios evidencian como el dolor clínico estuvo estrechamente relacionado con el deterioro cognitivo en velocidad de procesamiento, fluidez verbal, memoria y función ejecutiva en pacientes de fibromialgia (Park y cols., 2001; Verdejo-García y cols., 2009). El dolor recluta para sí áreas cerebrales implicadas en el desempeño cognitivo, por lo que las redes cerebrales que subyacen al procesamiento del dolor y la función cognitiva se superponen parcialmente, reduciendo los recursos cerebrales disponibles para el procesamiento cognitivo.

Mientras que el dolor clínico se revela como uno de los principales factores asociados al deterioro cognitivo en pacientes de fibromialgia, factores como la comorbilidad psiquiátrica ansioso-depresiva, las alteraciones del sueño, la fatiga y la toma de medicación jugarían un rol secundario en la disfunción cognitiva experimentada por estos pacientes (Duschek y cols., 2013; Gálvez-Sánchez y cols., 2021; Glass y cols., 2005; Verdejo-García y cols., 2009; Weiss y cols., 2013). Comprensivamente, la comorbilidad ansioso-depresiva y su interferencia en el rendimiento cognitivo experimentado por estos pacientes, muestra resultados contradictorios; mientras la ansiedad y la depresión se han mostrado predictores del deterioro cognitivo en estos pacientes (Dick y cols., 2008; Gelonch y cols., 2016; Wu y cols., 2018), otros estudios no pueden replicar estos resultados (Galvez-Sánchez y cols., 2021; Montoro y cols., 2015; Reyes del Paso 2012, 2015). Hallazgos similares han sido realizados en torno a la contribución de las alteraciones del sueño y la fatiga en el deterioro cognitivo de estos pacientes, es decir, mientras que diversos estudios muestran su efecto negativo sobre el rendimiento cognitivo en estos pacientes (Kim y cols., 2012; Pidal-Miranda y cols., 2018), otros estudios no reproducen este patrón (Ranum y cols., 2022; Verdejo-García y cols., 2009; Weiss y cols., 2013). En cuanto a la ingesta de medicación en pacientes con fibromialgia, frecuentemente suelen ingerir opioides, analgésicos no esteroideos, antidepresivos o anticonvulsivos con el objetivo de controlar la sintomatología provocada por la manifestación de la enfermedad. A este respecto, distintas investigaciones muestran las posibles interferencias y los efectos diferenciales de estos tipos de medicación sobre el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, aunque existe cierto consenso sobre los efectos secundarios de los anticonvulsivantes en el rendimiento cognitivo (Mula, 2012), no ocurre lo mismo con los efectos secundarios provocados por la medicación antidepresiva (Mohs y cols., 2012), analgésicos no esteroideos (Moriarty y cols., 2011) u opioides (Højsted y cols., 2012) sobre el rendimiento cognitivo.

Finalmente, más novedosa resulta la posible contribución negativa ejercida por el IMC al desempeño cognitivo en fibromialgia, pues, hasta donde se tiene conocimiento, tan sólo dos estudios han abordado esta cuestión (ver Muñoz Ladrón de Guevara y cols., 2018; Soriano-Maldonado y cols., 2016).



## II.OBJETIVOS

## **Capítulo 3. Justificación, objetivos e hipótesis**

## 1. Justificación y objetivo principal

A pesar de que los pacientes de fibromialgia suelen informar de un amplio espectro de problemas cognitivos, el estudio del funcionamiento neuropsicológico de los pacientes con fibromialgia se ha ignorado en gran medida hasta prácticamente la primera década del presente siglo (p. ej., [Glass, 2006; Park y Glass, 2001]). Además, y, a pesar del creciente cuerpo de literatura en este sentido, actualmente no está claro si estos déficits cognitivos pueden ser atribuidos a disfunciones del Sistema Nervioso Central como la sensibilización central al dolor o a variables psicológicas como ansiedad, depresión, dolor clínico, problemas de sueño, fatiga, etc., sintomatología ampliamente experimentada por estos pacientes. Dado los efectos perjudiciales que las alteraciones neuropsicológicas provocan en términos de impacto, funcionamiento psíquico, social, laboral y calidad de vida en estos pacientes, y dada la falta de consenso existente entre la literatura previa respecto al origen de las alteraciones neuropsicológicas que refieren los pacientes con fibromialgia, se hace necesario profundizar en la investigación de los mismos. Además, hasta donde llega nuestro conocimiento, actualmente no existe un perfil neuropsicológico específico que permita clarificar esta afección clínica.

Es en este marco contextual donde tiene cabida la presente Tesis Doctoral.

El *objetivo principal* de la presente Tesis es analizar en profundidad las alteraciones neuropsicológicas presentes en la fibromialgia teniendo en cuenta como posibles factores explicativos de estas alteraciones variables tales como:

- a) intensidad del dolor clínico,
- b) psicopatología comórbida,
- c) intensidad de los estados emocionales de ansiedad y depresión,
- d) nivel de fatiga,
- e) trastornos del sueño,
- f) tipo de medicación tomada, e,
- g) IMC

## 2. Objetivos específicos

Del anterior objetivo principal, se derivan los siguientes *objetivos específicos*:

- I. Primer objetivo: Estudiar el rendimiento neuropsicológico en pacientes diagnosticados de fibromialgia y en un grupo de participantes sanos mediante el empleo de una batería exhaustiva de pruebas que implique el estudio de múltiples procesos cognitivos.

Este objetivo fue dividido en tres objetivos específicos:

*Objetivo específico 1*: Examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos.

*Objetivo específico 2*: Examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en atención, memoria y velocidad de procesamiento en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos.

*Objetivo específico 3*: Examinar y analizar el rendimiento en reconocimiento de emociones a través de expresiones faciales en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos y su asociación con los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva.

- II. Segundo objetivo: Estudiar la asociación existente entre rendimiento neuropsicológico y la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión), intensidad de los estados de ansiedad y depresión, toma de medicación, nivel de fatiga, nivel de dolor clínico, trastornos del sueño e IMC en pacientes diagnosticados de fibromialgia.

El primer objetivo fue estudiado a través de los cuatro artículos científicos que integran esta Tesis Doctoral. Concretamente, el primer objetivo específico se abordó mediante la comparación de las funciones ejecutivas entre pacientes con fibromialgia y participantes sanos. Para ello, se llevaron a cabo dos estudios. En el primer estudio, a diferencia de la mayoría de los estudios anteriores, nuestro enfoque de investigación permitió un análisis integral y diferencial del desempeño con respecto a las funciones ejecutivas de cambio, actualización e inhibición, así como la toma de decisiones y la planificación mental. Este estudio se encuentra publicado en la revista Plos One (Muñoz Ladrón de Guevara y cols., 2018) y se encuentra íntegramente divulgado en el Capítulo 4 de la presente Tesis Doctoral. El segundo estudio, investigó las funciones ejecutivas de flexibilidad cognitiva e inhibición de respuesta en una tarea Go/no Go, mediante parámetros tradicionales y exGaussianos de variabilidad del tiempo de reacción, además de los índices de velocidad y precisión. El rendimiento se cuantificó mediante la tasa de aciertos, la tasa de falsas alarmas, la media ( $\mu$ ) y la desviación estándar intraindividual (SD) del tiempo de reacción y de los parámetros exGaussianos  $\mu$ ,  $\sigma$  y  $\tau$ . Este segundo estudio se encuentra bajo revisión en la revista Behavioural Neurology y se encuentra íntegramente divulgado en el Capítulo 5 de la presente Tesis Doctoral. El segundo objetivo específico fue abordado mediante la comparación de la atención, memoria y velocidad de procesamiento de la información entre pacientes con fibromialgia y participantes sanos. Nuevamente, nuestro enfoque permitió un análisis más exhaustivo y diferencial en atención selectiva, sostenida y dividida, la memoria visuoespacial y verbal y la velocidad de procesamiento de la información. Este estudio se encuentra en revisión en la revista Journal of Clinical Medicine y se encuentra íntegramente divulgado en el Capítulo 6 de la presente Tesis Doctoral. Finalmente, el tercer objetivo específico fue abordado mediante el estudio de la capacidad de identificar con precisión las expresiones faciales en un grupo de pacientes de fibromialgia y un grupo de participantes sanos. En este sentido, de sobra es conocida la necesidad de una adecuada precisión en la identificación del reconocimiento emocional es crucial para el desarrollo de la interacción humana. Actualmente, pocos estudios han abordado el estudio del reconocimiento emocional en pacientes de fibromialgia, desconociendo el origen del mismo. En este contexto, se investigó el rol de las funciones ejecutivas. Concretamente, se analizó la clasificación de las expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco y su asociación con los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva. Este estudio se encuentra publicado en la revista Pain Medicine (Muñoz Ladrón

de Guevara y cols., 2021) y se encuentra íntegramente divulgado en el Capítulo 7 de la presente Tesis Doctoral.

Con respecto al segundo objetivo, cabe decir que ha sido abordado de manera transversal a lo largo de los distintos estudios citados anteriormente. De este modo, la asociación existente entre la función ejecutiva y la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad/depresión), la intensidad de los estados emocionales de ansiedad y depresión, toma de medicación, nivel de fatiga, nivel de dolor clínico, trastornos del sueño e IMC, ha sido abordado de manera transversal en el Estudio 1 de la presente Tesis Doctoral (ver Capítulo 4) y en el Estudio 2 (ver capítulo 5). En la misma línea, la asociación existente entre la atención selectiva, sostenida y dividida, la memoria visuoespacial y verbal, la velocidad de procesamiento de la información, y, la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad/depresión), la intensidad de los estados emocionales de ansiedad y depresión, toma de medicación, nivel de fatiga, nivel de dolor clínico, trastornos del sueño e IMC fue abordado transversalmente en el Estudio 3 (ver capítulo 6). Finalmente, la posible influencia de la psicopatología comórbida y la toma de medicación en el reconocimiento emocional en fibromialgia, fue abordado en el Estudio 4 (ver capítulo 7).

### **3. Hipótesis**

Las principales hipótesis derivadas de los objetivos de esta Tesis Doctoral son las siguientes:

- I. Los pacientes de fibromialgia presentarán alteraciones neuropsicológicas en las funciones ejecutivas de actualización, flexibilidad cognitiva e inhibición, así como la toma de decisiones y la planificación mental. Además, se espera que los pacientes de fibromialgia presenten una menor velocidad cognitiva o motora a través de un mayor tiempo de reacción.

- II. Los pacientes de fibromialgia presentaran alteraciones neuropsicológicas en los dominios cognitivos de atención selectiva, sostenida y dividida, memoria visuoespacial y velocidad de procesamiento de la información.
- III. Los pacientes de fibromialgia presentarán alteraciones neuropsicológicas en el reconocimiento emocional de las expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Además, estas alteraciones en el reconocimiento emocional de las expresiones faciales en los pacientes de fibromialgia estarán positivamente asociadas a los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva.
- IV. En cuanto a los factores clínicos que intervienen en estas alteraciones neuropsicológicas en pacientes de fibromialgia, se espera que la experiencia de dolor juegue un papel más importante que la toma de medicación y los síntomas que lo acompañan, tales como la depresión, la ansiedad, la fatiga o los trastornos del sueño. Además, se espera una marcada participación del sobrepeso y la obesidad tanto en los componentes de actualización, inhibición, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y planificación mental de la función ejecutiva como en la atención selectiva y sostenida, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento de la información.

**OBJETIVO PRINCIPAL**  
Analizar en profundidad las alteraciones neuropsicológicas presentes en la fibromialgia teniendo en cuenta como posibles factores explicativos de estas alteraciones variables tales como: la intensidad del dolor clínico, la psicopatología comórbida, la intensidad de los estados emocionales de ansiedad y depresión, el nivel de fatiga, los trastornos del sueño, el tipo de medicación tomada y el IMC.

**PRIMER OBJETIVO**  
Estudiar el rendimiento neuropsicológico en pacientes diagnosticados de fibromialgia y en un grupo de participantes sanos mediante el empleo de una batería exhaustiva de pruebas que implique el estudio de múltiples procesos cognitivos.

**SEGUNDO OBJETIVO**  
Estudiar la asociación existente entre rendimiento neuropsicológico y la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión), intensidad de los estados de ansiedad y depresión, toma de medicación, nivel de fatiga, nivel de dolor clínico, trastornos del sueño e IMC en pacientes de fibromialgia.

**OBJETIVO ESPECÍFICO 1**  
Examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos.

**OBJETIVO ESPECÍFICO 2**  
Examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en atención, memoria y velocidad de procesamiento en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos.

**OBJETIVO ESPECÍFICO 3**  
Examinar y analizar el rendimiento en reconocimiento de emociones a través de expresiones faciales en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos y su asociación con los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva.

**HIPÓTESIS 1**  
Los pacientes de fibromialgia presentarán alteraciones neuropsicológicas en las funciones ejecutivas de actualización, flexibilidad cognitiva e inhibición, así como la toma de decisiones y la planificación mental. Además, se espera que los pacientes de fibromialgia presenten una menor velocidad cognitiva o motora a través de un mayor tiempo de reacción.

**HIPÓTESIS 2**  
Los pacientes de fibromialgia presentarán alteraciones neuropsicológicas en los dominios cognitivos de atención selectiva, sostenida y dividida, memoria visuoespacial y velocidad de procesamiento de la información.

**HIPÓTESIS 3**  
Los pacientes de fibromialgia presentarán alteraciones neuropsicológicas en el reconocimiento emocional de las expresiones faciales de felicidad, tristeza, ira, miedo, sorpresa y asco. Además, estas alteraciones en el reconocimiento emocional de las expresiones faciales en los pacientes de fibromialgia estarán positivamente asociadas a los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva.

**HIPÓTESIS 4**  
En cuanto a los factores clínicos que intervienen en estas alteraciones neuropsicológicas en pacientes de fibromialgia, se espera que la experiencia de dolor juegue un papel más importante que la toma de medicación y los síntomas que lo acompañan, tales como la depresión, la ansiedad, la fatiga o los trastornos del sueño. Además, se espera una marcada participación del sobrepeso y la obesidad tanto en los componentes de actualización, inhibición, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y planificación mental de la función ejecutiva como en la atención selectiva y sostenida, la memoria verbal y la velocidad de procesamiento de la información.

**ESTUDIO 1**  
Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index.

**ESTUDIO 2**  
Variability of Reaction Time as a Marker of Executive Function Impairments in Fibromyalgia

**ESTUDIO 3**  
Fibromyalgia Syndrome and Cognitive Decline: Role of Body Mass Index and Clinical Symptoms

**ESTUDIO 4**  
Facial Emotion Recognition and Executive Functions in Fibromyalgia

**ESTUDIO 1**  
Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index.  
**ESTUDIO 2**  
Variability of Reaction Time as a Marker of Executive Function Impairments in  
**ESTUDIO 3**  
Fibromyalgia Syndrome and Cognitive Decline: Role of Body Mass Index and Clinical Symptoms  
**ESTUDIO 4**  
Facial Emotion Recognition and Executive Functions in Fibromyalgia



## III. ESTUDIOS



**CAPÍTULO 4. ESTUDIO 1. EXECUTIVE FUNCTION IMPAIRMENTS IN FIBROMYALGIA SYNDROME: RELEVANCE OF CLINICAL VARIABLES AND BODY MASS INDEX**

Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes del Paso, G. A. & Duschek, S. (2018). Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLOS ONE*, 13: e0196329.

DOI: 10.1371/journal.pone.0196329

**Background**

Several investigations suggest the presence of deterioration of executive function in fibromyalgia syndrome (FMS). The study quantified executive functions in patients with FMS. A wide array of functions was assessed, including updating, shifting and inhibition, as well as decision making and mental planning. Moreover, clinical variables were investigated as possible mediators of executive dysfunction, including pain severity, psychiatric comorbidity, medication and body mass index (BMI).

**Methods**

Fifty-two FMS patients and 32 healthy controls completed a battery of 14 neuropsychological tests. Clinical interviews were conducted and the McGill Pain Questionnaire, Beck Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, Fatigue Severity Scale and Oviedo Quality of Sleep Questionnaire were presented.

**Results**

Patients performed poorer than controls on the Letter Number Sequencing, Arithmetic and Similarities subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale, the Spatial Span subtest of the Wechsler Memory Scale, an N-back task, a verbal fluency task, the Ruff Figural Fluency Test, the Inhibition score of the Stroop Test, the Inhibition and Shifting scores of the Five Digits Test, the Key Search Test and the Zoo Map Task. Moreover, patients exhibited less steep learning curves on the Iowa Gambling Task. Among clinical variables, BMI and pain severity explained the largest proportion of performance variance.

**Conclusions**

This study demonstrated impairments in executive functions of updating, shifting inhibition, decision making and planning in FMS. While the mediating role of pain in cognitive impairments in FMS had been previously established, the influence of BMI is a novel finding. Overweight and obesity should be considered by FMS researchers, and in the treatment of the condition.

**CAPÍTULO 5. ESTUDIO 2. VARIABILITY OF REACTION TIME AS A  
MARKER OF EXECUTIVE FUNCTION IMPAIRMENTS IN  
FIBROMYALGIA**

Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes del Paso, G. A. &  
Duschek, S. (*Under review, Behavioural Neurology*)

**Abstract**

In addition to chronic widespread pain and depression and anxiety symptoms, patients with fibromyalgia frequently experience cognitive problems. This study investigated executive functions in fibromyalgia via a Go/No-Go task. Performance was assessed using traditional and ex-Gaussian parameters of reaction time variability, in addition to speed and accuracy indices. Fifty-two female fibromyalgia patients and twenty-eight healthy controls participated. The task included 60 visual stimuli, which participants had to respond to (Go stimuli) or withhold the response to (No-Go stimuli). After 30 trials, the task rule changed, such that previous No-Go stimuli had to be responded to. Performance was indexed by hit rate, false alarm rate, mean (M) and intraindividual standard deviation (SD) of reaction time and ex-Gaussian parameters mu, sigma and tau. Mu and sigma indicate M and SD of the Gaussian distribution; tau reflects M and SD of the exponential function. Patients exhibited lower hit rate, higher M reaction time and higher tau than controls. Moreover, they showed greater decrease of the hit rate after the change of task rule. In the entire sample, SD, sigma and tau were inversely associated with the hit rate and positively associated with the false alarm rate. While the greater decline in hit rate after the change in task rule indicates deficient cognitive flexibility, the lack of any difference in false alarm rate suggests intact response inhibition. Higher M reaction time reflects reduced cognitive or motor speed. Increased tau in fibromyalgia indicates greater fluctuations in executive control and more frequent temporary lapses of attention.

**Keywords:** Fibromyalgia; executive functions; reaction time variability; Go/No-Go task; ex-Gaussian parameters.

**CAPÍTULO 6. ESTUDIO 3. FIBROMYALGIA SYNDROME AND COGNITIVE  
DECLINE: ROLE OF BODY MASS INDEX AND CLINICAL SYMPTOMS**

Muñoz Ladrón de Guevara, C., Reyes del Paso, G. A., Fernández-Serrano, M. J., &  
Montoro, C. I. (*Under review, Journal of Clinical Medicine*)

**Abstract:**

The high prevalence of obesity and overweight in fibromyalgia (FM) may be an important factor in the well-known cognitive deficits seen in the disorder. This study analyzed the influence of body mass index (BMI) and primary clinical symptoms of FM (pain, fatigue, insomnia, anxiety and depression) on attention, memory and processing speed in FM. Fifty-two FM patients and thirty-two healthy participants completed cognitive tasks assessing selective, sustained and divided attention, visuospatial and verbal memory and information processing speed. Furthermore, they were evaluated in terms of the main clinical symptoms of the disorder. FM patients showed a marked reduction of cognitive performance in terms of selective, sustained and divided attention, visuospatial memory and processing speed, but no group differences were observed in verbal memory. BMI negatively affects sustained and selective attention, verbal memory and processing speed, and is the main predictor of performance in these basic cognitive domains. Our findings confirm the presence of cognitive deficits with respect to attention and visual memory, as well as slower processing speed, in FM. Moreover, the results support a role of BMI in the observed cognitive deficits. Interventions increasing physical activity and promoting cognitive stimulation could be useful for strengthening cognitive function in FM patients.

**Keywords:** Body Mass Index; clinical pain; cognitive decline; fibromyalgia

**CAPÍTULO 7. ESTUDIO 4. FACIAL EMOTION RECOGNITION AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN FIBROMYALGIA**

Muñoz Ladrón de Guevara, C., Reyes del Paso, G. A., Fernández, M. J., & Duscheck, S. (2021). Facial Emotion Recognition and Executive Functions in Fibromyalgia. *Pain Medicine*, 22 (7), 1619-1629.

DOI: [10.1093/pm/pnab024](https://doi.org/10.1093/pm/pnab024).

**Abstract**

**Objective.** The ability to accurately identify facial expressions of emotions is crucial in human interaction. Although a previous study suggested deficient emotional face recognition in patients with fibromyalgia, not much is known about the origin of this impairment. Against this background, the present study investigated the role of executive functions. Executive functions refer to cognitive control mechanisms enabling implementation and coordination of basic mental operations. Deficits in this domain are prevalent in fibromyalgia. **Methods.** Fifty-two fibromyalgia patients and thirty-two healthy individuals completed the Ekman-60 Faces Test, which requires classification of facial displays of happiness, sadness, anger, fear, surprise, and disgust. They also completed eight tasks assessing the executive function components of shifting, updating, and inhibition. Effects of comorbid depression and anxiety disorders, as well as medication use, were tested in stratified analyses of patient subgroups. **Results.** Patients made more errors overall than controls in classifying the emotional expressions. Moreover, their recognition accuracy correlated positively with performance on most of the executive function tasks. Emotion recognition did not vary as a function of comorbid psychiatric disorders or medication use. **Conclusions.** The study supports impaired facial emotion recognition in fibromyalgia, which may contribute to the interaction problems and poor social functioning characterizing this condition. Facial emotion recognition is regarded as a complex process, which may be particularly reliant on efficient coordination of various basic operations by executive functions. As such, the correlations between cognitive task performance and recognition accuracy suggest that deficits in higher cognitive functions underlie impaired emotional communication in fibromyalgia.

Key Words: Fibromyalgia; Facial Emotion Recognition; Executive Functions; Emotion; Cognition



IV. DISCUSIÓN  
GENERAL,  
CONCLUSIONES Y  
PERSPECTIVAS  
FUTURAS

**Capítulo 8. Discusión general,  
conclusiones (conclusions) y perspectivas  
futuras (future perspectives)**

#### 4. Discusión general

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral fue analizar en profundidad las alteraciones neuropsicológicas presentes en la fibromialgia teniendo en cuenta como posibles factores explicativos de estas alteraciones variables tales como: la intensidad del dolor clínico, la psicopatología comórbida, la intensidad de los estados emocionales de ansiedad y depresión, el nivel de fatiga, los trastornos del sueño, el tipo de medicación tomada y el IMC. La revisión de la literatura científica realizada al inicio de nuestra investigación nos permitió comprobar como la gran mayoría de los distintos estudios desarrollados en fibromialgia, se han focalizado en las manifestaciones sintomatológicas y en el tratamiento de factores físicos tales como el dolor clínico, ignorando en gran medida hasta hace relativamente poco tiempo, el estudio del rendimiento neuropsicológico en estos pacientes. A este respecto, los estudios que sí han abordado el rendimiento neuropsicológico en fibromialgia, a pesar de haber explorado su estudio en múltiples procesos cognitivos (centrándose sobre todo en procesos cognitivos más básicos como la atención y la memoria), lo han afrontado desde una perspectiva unifactorial; por tanto, en primer lugar, observamos, la ausencia de estudios que aborasen la investigación del rendimiento neuropsicológico en fibromialgia desde una perspectiva más integradora, holística y multifactorial. Por añadidura a este respecto, observamos también la ausencia de consenso entre los hallazgos realizados por los distintos estudios que exploran el rendimiento neuropsicológico en estos pacientes. En segundo lugar, observamos de forma destacada, la ausencia en el estudio y consenso del origen de los posibles factores etiológicos que expliquen el deficiente rendimiento neuropsicológico presente en la fibromialgia. Además, a pesar de la disfuncionalidad, impacto y merma en la calidad de vida provocado por las alteraciones neuropsicológicas en estos pacientes, en la actualidad, no existe un perfil neuropsicológico específico definido para la fibromialgia que permita esclarecer aún más el diagnóstico de esta afección clínica. Como consecuencia de los hallazgos realizados en las distintas investigaciones que componen la literatura previa, dirigimos nuestra investigación al abordaje de una serie de objetivos, los cuales pueden resumirse esencialmente en dos: (i) estudiar el rendimiento neuropsicológico en pacientes diagnosticados de fibromialgia y en un grupo de participantes sanos mediante el empleo de una batería exhaustiva de pruebas que implique el estudio de múltiples procesos cognitivos. A su vez, este objetivo fue dividido en tres objetivos específicos: *Objetivo específico 1*: examinar y analizar el

rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas (componentes de actualización [memoria de trabajo, fluidez verbal y figurativa, y, razonamiento analógico], inhibición, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y planificación mental) en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos; *Objetivo específico 2*: examinar y analizar el rendimiento neuropsicológico en atención (atención sostenida, selectiva y dividida), memoria (memoria visuoespacial y verbal) y velocidad de procesamiento en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos, y, *Objetivo específico 3*: examinar y analizar el rendimiento en reconocimiento de emociones a través de expresiones faciales en un grupo de pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos y su asociación con los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva, y, (ii) estudiar la asociación existente entre rendimiento neuropsicológico y la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión), intensidad de los estados de ansiedad y depresión, toma de medicación, nivel de fatiga, nivel de dolor clínico, trastornos del sueño e IMC en pacientes diagnosticados de fibromialgia.

Los hallazgos derivados de los resultados de nuestros estudios, permitieron avalar las hipótesis de partida, puesto que, encontramos un pobre desempeño neuropsicológico en los pacientes de fibromialgia en comparación con los participantes sanos en la gran mayoría de los procesos cognitivos estudiados, y, como este desempeño neuropsicológico deteriorado se encontraba fuertemente asociado a la experiencia de dolor, así como, al sobrepeso y la obesidad.

El primer objetivo específico fue abordado a través de los dos primeros estudios que componen la presente Tesis Doctoral. Así, en el Estudio 1, se cuantificaron distintos componentes de la función ejecutiva en fibromialgia. Los resultados obtenidos evidencian que estos pacientes presentan alteraciones neuropsicológicas en casi todos los componentes de la función ejecutiva evaluados. En cuanto al Estudio 2, este estudio investigó los componentes de inhibición y flexibilidad cognitiva de las funciones ejecutivas en fibromialgia a través de una tarea Go/No-Go. El rendimiento fue evaluado mediante parámetros tradicionales y ex-Gaussianos de variabilidad del tiempo de reacción, además de índices de velocidad y precisión. Los hallazgos realizados, revelaron una flexibilidad cognitiva y una velocidad cognitiva deficiente en fibromialgia. En lo

referente al segundo objetivo específico, este fue abordado a través del Estudio 3 de la presente Tesis Doctoral. Este estudio investigó la presencia de déficits en los procesos cognitivos básicos en fibromialgia, evaluando de forma exhaustiva los componentes de atención, memoria y la velocidad de procesamiento cognitivo. Los pacientes con fibromialgia, en comparación con los participantes sanos, mostraron un menor rendimiento neuropsicológico en todos los dominios evaluados excepto en memoria verbal. El tercer objetivo específico fue abordado a través del Estudio 4 de la presente Tesis Doctoral. Este estudio investigó la capacidad de los pacientes con fibromialgia para reconocer las emociones expresadas facialmente y la asociación de esta capacidad con las funciones ejecutivas, concretamente, con los componentes de inhibición, flexibilidad cognitiva y actualización. Los pacientes cometieron más errores en el reconocimiento a partir de expresiones faciales que los participantes sanos. Asimismo, los resultados mostraron que las puntuaciones de las pruebas cognitivas en conjunto explicaban una proporción sustancial de la variación en el rendimiento del reconocimiento facial.

En cuanto al segundo objetivo de la presente Tesis Doctoral, fue abordado transversalmente a lo largo de los cuatro estudios científicos que componen la presente investigación. A este respecto, el Estudio 1, investigó las implicaciones de varias características clínicas (concretamente, el dolor clínico, la comorbilidad psiquiátrica [ansiedad/depresión], toma de medicación, la fatiga, los trastornos del sueño y el IMC) para el deterioro de la función ejecutiva en fibromialgia. Los resultados mostraron que el dolor clínico junto con el IMC actuaron como principales predictores de diferentes parámetros de la función ejecutiva en fibromialgia. En la misma línea, se encuentra el Estudio 2, aunque en esta ocasión para comprobar los posibles efectos de los trastornos comórbidos de depresión y ansiedad sobre las funciones ejecutivas, se comparó el rendimiento neuropsicológico entre los pacientes con fibromialgia que sufrían y no sufrían estos trastornos, no revelando diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto al Estudio 3, se exploró la influencia del IMC y de variables clínicas como el dolor, la ansiedad, la depresión, la fatiga, el insomnio y la toma de medicamentos en el rendimiento cognitivo de estos pacientes, concretamente, en los dominios de atención, memoria y velocidad de procesamiento. De nuevo, el dolor clínico y el IMC actuaron como principales factores explicativos sobre el rendimiento neuropsicológico en fibromialgia. Por último, los resultados del Estudio 4 evidenciaron que el reconocimiento

de emociones faciales no varió en función de la depresión o los trastornos de ansiedad comórbidos o con el uso de antidepresivos, ansiolíticos, analgésicos u opiáceos.

En suma, de estos hallazgos se derivan una serie de implicaciones tanto teóricas como clínicas que se abordan a continuación.

#### 4.1. Implicaciones teóricas

Las implicaciones teóricas derivadas de los resultados de esta Tesis Doctoral radican en la contribución realizada por los distintos estudios a una mayor comprensión de la fibromialgia, con la inclusión del papel de las funciones neuropsicológicas y otras variables clínicas en la explicación de este síndrome.

Así, en relación a la aportación que realizan los hallazgos derivados del Estudio 1, evidenciamos que los pacientes de fibromialgia presentan una función ejecutiva deteriorada, si bien, nuestro estudio agregó peso a la noción de deficiencias en el rendimiento en los componentes de actualización e inhibición, nuestros resultados con respecto al componente de flexibilidad cognitiva son menos consistentes. Además, el estudio corroboró los resultados obtenidos por otros estudios en el componente de toma de decisiones, que se mostró comprometida en fibromialgia y, conjuntamente, nuestro estudio proporcionó la primera evidencia de déficits en habilidades de planificación en los pacientes con fibromialgia. Por otro lado, nuestros resultados son particularmente relevantes en cuanto a que, hasta el momento, o al menos hasta donde se tiene conocimiento, se trata del estudio más completo e integral de la investigación de la función ejecutiva en fibromialgia. Llegados a este punto, mención especial merece el componente de toma de decisiones, el cual fue evaluado a través de la tarea IGT. En nuestro estudio, esta tarea fue desarrollada en el marco de la hipótesis del marcador somático, según la cual, la toma de decisiones intuitiva está guiada por la información que surge del interior del cuerpo (Bechara y cols., 1994; Damasio, 2000). La sensibilidad interoceptiva se cuantifica comúnmente como la capacidad de percibir el propio latido del corazón, una métrica en la que las personas varían sustancialmente (Schandry y cols., 1981). Curiosamente, los pacientes con fibromialgia mostraron una sensibilidad interoceptiva cardíaca notablemente reducida (Duschek y cols., 2017). Por tanto, la

evidencia de deterioro de la percepción táctil apunta hacia un deterioro más general en el procesamiento de información somática en fibromialgia (Montoya y cols., 2005, 2006). Teniendo en cuenta la relevancia de la percepción corporal para la toma de decisiones, y, derivado de nuestros resultados podemos plantear la hipótesis de que estos déficits pueden contribuir a las deficiencias correspondientes en fibromialgia (Bechara y cols., 1997; Duschek y cols., 2017; Weiss y cols., 2013). En la misma línea, los hallazgos realizados por nuestro estudio con respecto al componente de inhibición, relacionados con los parámetros de inhibición de la prueba de Stroop y la Prueba de los Cinco Dígitos, respaldan la noción de que los pacientes con fibromialgia tienen una capacidad disminuida para anular deliberadamente las respuestas dominantes o automáticas. Los resultados de nuestro estudio también reflejan como la fluidez cognitiva también se puede analizar en el contexto de la actualización. En lo referente al componente de flexibilidad cognitiva, nuestros pacientes exhibieron valores más bajos en el índice de cambio de la Prueba de Cinco Dígitos, pero, sin embargo, no surgieron diferencias grupales en el mismo índice según la prueba de Stroop, y en términos de errores perseverantes en WCST. En este sentido, los errores perseverantes reflejan mejor la flexibilidad mental y, por lo tanto, la dimensión cambiante (Kaplan y cols., 2006). No obstante, la expresión de este parámetro también varía según la capacidad de deducir reglas y, por lo tanto, participar en el pensamiento abstracto. Por último, con respecto al componente de planificación mental, nuestros resultados revelan como los pacientes tuvieron un desempeño notablemente peor en la Prueba de Búsqueda de Llaves y en el Mapa del Zoo, que se diseñaron como medidas conductuales de las habilidades de planificación que constituyen un aspecto importante de la función ejecutiva (Wilson y cols., 1996). Especialmente destacada es la validez ecológica de estas pruebas (Norris y Tate, 2000; Wilson y cols., 1996) por lo que los resultados obtenidos reflejan una pérdida de habilidades de planificación especialmente relevante en los pacientes con fibromialgia.

En la misma línea, referente a las aportaciones teóricas derivadas de los hallazgos de nuestro segundo estudio, nuestros resultados confirman la presencia de alteraciones en la flexibilidad cognitiva de estos pacientes, pero no en la inhibición de la respuesta en una tarea Go/No-Go (Veldhuijzen y cols., 2012). Aunque el índice de aciertos global constituye un parámetro relativamente inespecífico de las funciones ejecutivas, el descenso del índice de aciertos observado tras el cambio de la regla de la tarea refleja déficits en la flexibilidad cognitiva en la fibromialgia. Este hallazgo es coherente con las

observaciones anteriores de la reducción del rendimiento en los pacientes con fibromialgia en la prueba WCST, la cual, evalúa la flexibilidad cognitiva en términos de la capacidad de detectar rápidamente, y ajustarse a las reglas cambiantes en una tarea de categorización (Verdejo-García y cols., 2009). Por adición, atendiendo a los resultados de nuestro primer estudio, en el que los pacientes con fibromialgia mostraron un menor índice de cambio en la Prueba de los Cinco Dígitos, por lo que, conjuntamente podemos concluir que el componente de flexibilidad cognitiva se encuentra deteriorado en fibromialgia. Por otra parte, nuestros hallazgos revelan la ausencia de diferencias entre grupos en la tasa de falsas alarmas de la tarea Go/No-Go lo que sugiere que la inhibición de respuesta está intacta en fibromialgia. Este hallazgo, contrasta con el resultado sobre este componente obtenido en nuestro anterior estudio. Así, por ejemplo, mientras que un menor rendimiento en la prueba de Stroop y en la Prueba de los Cinco Dígitos en nuestros pacientes apuntaba a una menor capacidad de inhibición en nuestro primer estudio, en nuestro segundo estudio los pacientes no diferían de los controles en las falsas alarmas en la tarea Go/No-Go, lo cual es consistente con los hallazgos realizados al respecto utilizando la misma tarea en esta población (Glass y cols., 2011) y con los hallazgos realizados al respecto a través de la prueba de interferencia de fuentes múltiples (Veldhuijzen y cols., 2012). Por lo tanto, conjuntamente y en función de los hallazgos realizados por nuestros dos estudios con respecto al componente de inhibición de la función ejecutiva en fibromialgia, podemos concluir que más que un déficit generalizado en inhibición cognitiva, los pacientes de fibromialgia presentan un déficit específico en inhibición atencional pero no en inhibición motora. De otro lado, nuestros resultados con respecto a la M del TR replican las observaciones anteriores sobre la reducción de la velocidad de procesamiento en los pacientes con fibromialgia (Montoro y cols., 2015; Veldhuijzen y cols., 2012). Como enfoque metodológico alternativo y hasta donde se tiene conocimiento, utilizado por primera vez en fibromialgia por nuestro estudio, las funciones ejecutivas también se cuantificaron utilizando la variabilidad del TR intraindividual de ensayo a ensayo. Es conocido que los diferentes parámetros de variabilidad pueden estar relacionados con diferentes aspectos del rendimiento cognitivo (McAuley y cols., 2006). Es importante destacar que tau representa la M y la variabilidad del componente exponencial de la función ex-Gaussiana, y por tanto el sesgo de la distribución. Por lo tanto, tau refleja los extremos de la distribución del TR relacionados con respuestas infrecuentes y lentas (Vaurio y cols., 2009; West y cols., 2002). Nuestros resultados, permiten afirmar que el parámetro ex-Gaussiano tau sugirió una mayor

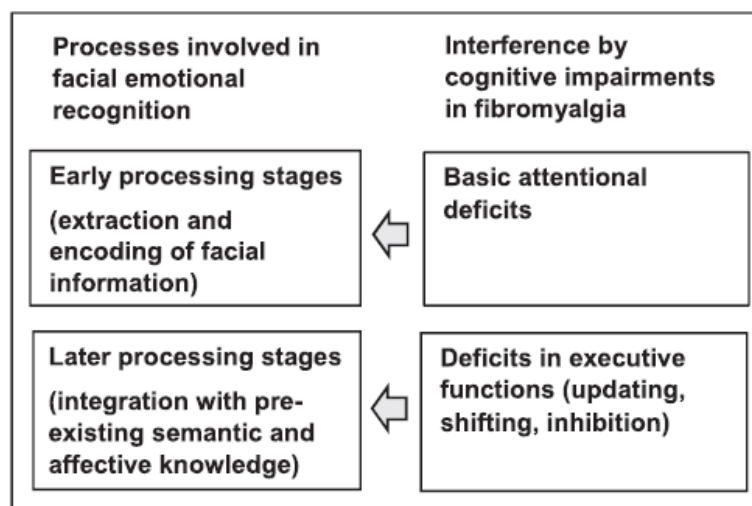
variabilidad del TR en fibromialgia, reflejando fluctuaciones en el control de las operaciones mentales básicas y lapsos temporales de atención (MacDonald y cols., 2006). Por añadidura, la variabilidad intraindividual del TR durante las tareas cognitivas se ha relacionado con la función del córtex prefrontal (MacDonald y cols., 2006). En consonancia con esta hipótesis, las lesiones prefrontales en la demencia iban acompañadas de un aumento de la variabilidad del TR. Además, los pacientes con lesiones prefrontales debidas a un traumatismo craneoencefálico mostraron una mayor variabilidad de la TR que los individuos sanos y los pacientes con lesiones corticales no frontales (Stuss y cols., 2003). El papel del córtex prefrontal en la variabilidad del TR también está respaldado por estudios de Imagen de Resonancia Magnética funcional ([IRMf] MacDonald y cols., 2006, 2009). Por ejemplo, una mayor variabilidad del TR durante las tareas Go/No-Go se asoció con una menor actividad en las áreas prefrontales y el cíngulo anterior (Bellgrove y cols., 2004; Johnson y cols., 2015). La IRMf relacionada con eventos durante una tarea de atención selectiva reveló que los lapsos de atención están precedidos por una actividad reducida en el córtex prefrontal derecho y el cíngulo anterior (Weissman y cols., 2006). Está ampliamente reconocido que la actividad prefrontal desempeña un papel clave en las funciones ejecutivas (Aron, 2011; Miyake y cols., 2000), de modo que la variabilidad del TR puede considerarse un correlato de los procesos neurales que subyacen a estas capacidades.

En cuanto a las implicaciones teóricas derivadas del Estudio 3, nuestros resultados revelaron un menor rendimiento cognitivo en atención selectiva y sostenida, atención dividida, velocidad de procesamiento y memoria visoespacial en pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos. Por tanto, nuestros resultados apoyan la noción de un marcado deterioro del rendimiento atencional, de la memoria visoespacial y de la velocidad de procesamiento de la información en la fibromialgia y concuerdan con estudios anteriores (Bar-On Kalfon y cols., 2016; Cherry y cols., 2014; Gálvez-Sánchez y cols., 2021; Montoro y cols., 2015; Reyes del Paso y cols., 2015; Roldán-Tapia y cols., 2007; Veldhuijzen y cols., 2012). Sin embargo, a diferencia de nuestros hallazgos precedentes (Gálvez-Sánchez y cols., 2018) no se observaron diferencias grupales en la memoria verbal medida por TAVEC. En este sentido, creemos que sería necesario sistematizar y ser consistentes en las medidas empleadas para evaluar el recuerdo, además del empleo de índices más globales en la prueba, como, por ejemplo, el índice de discriminación. Adicionalmente, es importante

mencionar que, en el presente estudio, se controló el efecto del IMC en las diferencias de grupo, y el IMC afecta significativamente al rendimiento de la memoria verbal.

En cuanto a las implicaciones teóricas derivadas del Estudio 4, nuestros hallazgos revelaron un mayor número de errores en todas las emociones basadas en expresiones faciales (felicidad, sorpresa, tristeza, ira, asco y miedo) para los pacientes de fibromialgia en comparación con un grupo de participantes sanos a través de la tarea de las caras de Ekman ([EK-60 F] Ekman y cols., 1976; Young y cols., 2002). Además, en el presente estudio, las correlaciones entre las puntuaciones de las pruebas cognitivas y las clasificaciones correctas en el EK-60F sugirieron asociaciones de los componentes de la función ejecutiva de actualización, cambio e inhibición con el reconocimiento emocional. Es importante tener en cuenta que los pacientes con fibromialgia tuvieron una peor ejecución que las personas sanas en casi todas las tareas (ver resultados Estudio 1 de la presente Tesis Doctoral). Como tal, los datos apoyan la hipótesis de que las deficiencias en las funciones ejecutivas están asociadas con la dificultad para identificar las expresiones emocionales que experimentan los pacientes de fibromialgia. Por añadidura a todo lo anterior, la identificación de las emociones expresadas por el rostro humano constituye una habilidad compleja que comprende varias etapas de procesamiento de la información, que se ve afectada por los déficits cognitivos asociados con la fibromialgia ([ver Figura 1] Schlegel y cols., 2020; Yang y cols., 2015). Las primeras etapas involucran la codificación de información visual, lo que requiere principalmente habilidades básicas de percepción y atención. Los déficits en las funciones de atención básicas, que prevalecen entre los pacientes con fibromialgia, pueden interferir con estos procesos (Dick y cols., 2008; Harker y cols., 2011; Reyes del Paso y cols., 2015). Durante etapas posteriores, la información codificada se integra con el conocimiento semántico y afectivo preexistente sobre las expresiones faciales, lo que permite identificar una emoción en particular. Por definición, las funciones ejecutivas son cruciales para estos últimos procesos. Para garantizar su implementación exitosa, la información de la cara observada y la información recuperada de la memoria a largo plazo deben mantenerse y monitorearse en la memoria de trabajo (actualización); las subtarefas relevantes deben coordinarse mientras el enfoque cognitivo cambia entre ellas (desplazamiento). Además, deben controlarse los efectos de confusión de la información irrelevante (inhibición). En nuestro estudio, las correlaciones para la mayoría de las puntuaciones de las pruebas

cognitivas estuvieron en el rango medio, lo que puede indicar que los tres componentes funcionales contribuyen al reconocimiento de emociones faciales en grados similares.



**Figura 1.** Procesos involucrados en el reconocimiento de emociones faciales y posible interferencia por deterioro cognitivo en la fibromialgia

Finalmente, respecto a las implicaciones teóricas con respecto a los factores clínicos que intervienen en las alteraciones neuropsicológicas en fibromialgia, nuestros resultados concluyen que la experiencia del dolor juega un papel más importante que los síntomas que acompañan a estas alteraciones neuropsicológicas, como la depresión, la ansiedad, la fatiga o los trastornos del sueño, así como, la toma de medicación. En esta misma línea, nuestros hallazgos son particularmente novedosos con respecto al papel del sobrepeso y la obesidad en la disfunción neuropsicológica experimentada por estos pacientes. En primer lugar, con respecto al dolor clínico, nuestros resultados evidencian cómo las redes cerebrales que subyacen al procesamiento del dolor y la función cognitiva se superponen parcialmente. Se ha identificado una matriz del dolor en el sistema nervioso central, que incluye el córtex somatosensorial, el cíngulo anterior, la ínsula, el tálamo y el córtex prefrontal (Apkarian y cols., 2005). Hay pruebas sólidas que implican

una actividad exagerada en esta red en la hiperalgesia que caracteriza a la fibromialgia (Gracely y Ambrose, 2011). Varios estudios de neuroimagen han demostrado que esta hiperactividad también está presente en las áreas prefrontales (Apkarian y cols., 2005; Burgmer y cols., 2009; Gracely y cols., 2002). La actividad en la corteza prefrontal es el principal correlato fisiológico de las funciones ejecutivas y la variabilidad de la TR. Además, la corteza prefrontal, también juega un papel clave en la decodificación de las expresiones faciales (Kawasaki y cols., 2001; Vuilleumier y cols., 2003). En este sentido, la amígdala y la ínsula están implicadas en el reconocimiento emocional. Según estudios de neuroimagen, la amígdala es sensible a la valencia de las emociones expresadas facialmente (Edwards y cols., 2001; Sambataro y cols., 2006). Además, las deficiencias en el reconocimiento de emociones van acompañadas de una actividad reducida en la ínsula (Apkarian y cols., 2005; Vuilleumier y Pourtois, 2007). Por lo tanto, las redes dentro de la corteza prefrontal y las conexiones con las estructuras límbicas pueden mediar en la dependencia del reconocimiento facial emocional de las funciones ejecutivas. En cuanto al metabolismo cerebral, la neurotransmisión catecolaminérgica puede desempeñar un papel importante. La dopamina está implicada en la inhibición del dolor, y se ha documentado una reducción de la actividad dopaminérgica en la fibromialgia (Wood, 2004; Wood y cols., 2007). A su vez, la dopamina es un transmisor esencial para el procesamiento de la función ejecutiva en el córtex prefrontal (Zhang y cols., 2015), y un metabolismo dopaminérgico deficiente se ha relacionado con una mayor variabilidad de la TR (MacDonald y cols., 2009; Williamns y cols., 2016).

En cuanto a la contribución del sobrepeso y la obesidad en el rendimiento neuropsicológico deteriorado experimentado por los pacientes de fibromialgia, nuestros resultados se revelan como una novedosa vía que vincula esta afección clínica con estas alteraciones neuropsicológicas. Aunque algo especulativo, nuestros hallazgos pueden ser indicativo de que puede haber un papel para el metabolismo de la dopamina en este sentido. Las vías dopaminérgicas están implicadas en la regulación de las conductas alimentarias (Wang y cols., 2001); la obesidad se asoció con un metabolismo reducido de la dopamina en el cíngulo, así como en la corteza prefrontal orbital y dorsolateral (Wolkow y cols., 2008). Tal y como apuntábamos anteriormente, la dopamina es esencial para la función ejecutiva, y, como sabemos la neurotransmisión dopaminérgica reducida puede estar involucrada en la inhibición del dolor y, por lo tanto, en la hiperalgesia, que caracteriza a la fibromialgia. Además, diferentes mecanismos subyacentes entre la

obesidad y el dolor podrían explicar el efecto perjudicial del IMC sobre el rendimiento cognitivo en la fibromialgia. Se ha sugerido que varias vías pro-nociceptivas y antinociceptivas tienen un papel importante en la relación entre la obesidad y la sensibilidad al dolor; especialmente, la presencia de marcadores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C-reactiva ([PCR] Bluher et al., 2005). Curiosamente, Okifuji y cols. (2009) descubrieron que, en las mujeres con fibromialgia, la PCR se asociaba positivamente con el IMC. Además, los niveles más altos de PCR se han asociado con un mal rendimiento cognitivo en la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento en muestras clínicas (Bulzacka et al., 2016). A nivel conductual, la baja actividad física puede ser un factor importante. Como una de las principales causas de sobrepeso y obesidad, el sedentarismo prevalece en fibromialgia (Häuser y cols., 2010). Por otro lado, los estudios transversales y de intervención demostraron que los niveles más altos de actividad física están asociados con un mayor rendimiento en las tareas de la función ejecutiva (Fanning y cols., 2017; Helmes y Harris, 2017; Lee, 2014).

Con todo, nuestros resultados suponen un avance teórico en la comprensión de la fibromialgia, pues entre otros aspectos, contribuyen a la creación de un perfil neuropsicológico de la enfermedad. Concretamente, nuestra investigación ha abordado tanto las funciones cognitivas superiores, como las funciones ejecutivas, las funciones cognitivas básicas como atención, memoria y velocidad de procesamiento de la información, y, el reconocimiento emocional facial en fibromialgia. Así, nuestros resultados sobre la función ejecutiva evidencian alteraciones neuropsicológicas en los componentes de actualización, inhibición atencional, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y planificación mental en estos pacientes. Sería aconsejable dado la relación existente entre la función ejecutiva y la hipótesis del marcador somático, la evaluación de la sensibilidad interoceptiva a nivel cardiológico. Por añadidura, nuestros estudios sobre la función ejecutiva en estos pacientes, han evidenciado una nueva forma de abordaje metodológico en su estudio a través de la utilización de los parámetros exGaussianos. A este respecto, la función ejecutiva en fibromialgia ha demostrado tener fuertes fluctuaciones y fallas atencionales. En cuanto a los procesos cognitivos básicos, nuestros resultados muestran alteraciones neuropsicológicas en atención selectiva, sostenida y dividida, en memoria visuoespacial y en velocidad de procesamiento. De otra parte, nuestros resultados han puesto de manifiesto una alteración neuropsicológica en el reconocimiento emocional en fibromialgia a través de una tarea de expresión facial. Todas

las emociones evaluadas mostraron deficiencias en su reconocimiento por parte de estos pacientes. Además, estas alteraciones presentan fuertes asociaciones con los componentes de actualización, inhibición y cambio de la función ejecutiva. En este sentido, nuestros resultados han permitido identificar por primera vez los procesos involucrados en el reconocimiento de emociones faciales y la posible interferencia por deterioro cognitivo en la fibromialgia. Por último, en cuanto a los principales predictores del deterioro neuropsicológico experimentado por estos pacientes, nuestros resultados otorgan un papel principal al dolor clínico, y de forma más novedosa, al IMC. El dolor, recluta para sí áreas cerebrales que deberían estar implicadas en los distintos recursos cognitivos, con lo cual, este hecho podría constituir la razón de la interferencia del dolor clínico en fibromialgia. En cuanto al IMC, podemos establecer las hipótesis, entre otras, del papel que ejerce el mecanismo de la dopamina, las alteraciones de las vías pro-nociceptivas y antinociceptivas, y, el sedentarismo en la explicación de la presencia de estas alteraciones neuropsicológicas en estos pacientes.

### Implicaciones clínicas

Las implicaciones clínicas derivadas de nuestros hallazgos pueden ser abordadas desde dos enfoques relacionados entre sí: (i) la aportación que realizan al proceso de evaluación neuropsicológica, y (ii) las contribuciones aportadas al avance de la rehabilitación de los pacientes de fibromialgia.

En cuanto a las contribuciones clínicas aportadas por los hallazgos de nuestros estudios, los resultados de nuestros datos contribuyen al fomento del proceso de evaluación neuropsicológica en la fibromialgia, pues hasta el momento, no tenemos constancia de la existencia de un protocolo unificado para la evaluación del rendimiento neuropsicológico en esta condición clínica. Por tanto, las aportaciones clínicas realizadas por nuestro primer y segundo estudio, permiten establecer un conjunto de tareas específico para la evaluación de la función ejecutiva en fibromialgia, siendo las tareas más convenientes las tareas de Secuenciación de Números y Letras, Spatial Span, N-back, y Aritmética (para memoria de trabajo), la prueba de Fluidez Verbal FAS y la prueba de Fluidez Figurativa de Ruff (para la fluidez cognitiva), la tarea de Semenjzas del WAIS (para el razonamiento analógico), la tarea Stroop, la prueba WCST y la Prueba de los

Cinco Dígitos (para los componentes de inhibición y flexibilidad cognitiva, la IGT (para toma de decisiones), el Mapa del Zoo y la Prueba de la Búsqueda de Llaves (para planificación mental). En cuanto a las contribuciones clínicas derivadas de nuestro tercer estudio para el establecimiento sistematizado de este protocolo de evaluación, las tareas que han demostrado ser más sensibles y adecuadas para la evaluación de los procesos cognitivos básicos en fibromialgia han sido por un lado, la Prueba de Atención de d2 (para la atención selectiva y sostenida), así como, el TMT (para la evaluación de la atención dividida); además, en cuanto a memoria, la prueba que ha mostrado fuerte sensibilidad para la evaluación de la memoria visuoespacial ha sido la tarea ROCF. Por último, las tareas que han mostrado ser adecuadas nuevamente para la evaluación de la velocidad de procesamiento en fibromialgia, han sido, por un lado, la Prueba de los Cinco Dígitos, y por otro, aunque en menor medida, el TMT. Por último, en lo referente a los hallazgos realizados por nuestro cuarto estudio, la Prueba de Caras de Ekman EK-60 F, puede contribuir de forma exitosa a la evaluación del reconocimiento emocional en fibromialgia. En suma, estos conjuntos de tareas podrían ser constitutivos de una extensa y exhaustiva batería de pruebas destinada a la evaluación del rendimiento neuropsicológico en funciones ejecutivas, atención, memoria, velocidad de procesamiento y reconocimiento emocional en fibromialgia, sistematizando a nivel empírico-clínico la evaluación de estos pacientes.

En conclusión, y dada la presencia empíricamente apoyada de alteraciones neuropsicológicas en la fibromialgia, sería recomendable promover programas de rehabilitación neuropsicológica en estos pacientes que abarcaran la rehabilitación tanto de procesos cognitivos básicos como atención, memoria y velocidad de procesamiento, como de procesos cognitivos superiores como las funciones ejecutivas, además del reconocimiento emocional en los pacientes afectados por esta condición clínica. Además, más concretamente, podría ser muy relevante estudiar los posibles efectos de las intervenciones neuropsicológicas dirigidas al procesamiento emocional en las funciones ejecutivas y el reconocimiento facial emocional (Hsu y cols., 2010; Lumley y cols., 2017). Por ejemplo, algunos estudios muestran que la conciencia emocional y la terapia de expresión son beneficiosas para reducir el dolor, los síntomas emocionales y las deficiencias cognitivas subjetivas en la fibromialgia (Lumley y cols., 2017). A través de estas intervenciones, se podría investigar el papel causal de la desregulación emocional en las deficiencias de la función ejecutiva y la identificación emocional deficiente en

pacientes con fibromialgia. De otro lado, un factor relevante que afecta negativamente al rendimiento cognitivo en la fibromialgia es el IMC. A la luz de la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la fibromialgia (D'Onghia y cols., 2021), nuestros resultados sugieren la necesidad de introducir intervenciones dirigidas a reducir el peso corporal en estos pacientes. En este sentido, el aumento de la actividad física y, en concreto, el incremento de la capacidad aeróbica se ha revelado como uno de los métodos más eficaces en el tratamiento de la fibromialgia (Häuser y cols., 2010). Estas consideraciones pueden ser de importancia crucial en el tratamiento de la enfermedad, donde se reconoce que el aumento de la actividad física, particularmente el entrenamiento aeróbico, es uno de los métodos más beneficiosos (Häuser y cols., 2010; Helmes y Harris, 2017). Varios estudios han mostrado una asociación entre el ejercicio físico aeróbico y la mejora de la atención, la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva y la memoria en la población general (Angevaren et al., 2008; Smith et al., 2010). Por último, además de mejorar la capacidad física, la discapacidad y la fatiga, esta intervención podría aumentar el rendimiento cognitivo directamente e indirectamente por la reducción asociada del peso corporal.

#### 4.2. Fortalezas y limitaciones

En primer lugar, una de las fortalezas de nuestra investigación es la evaluación neuropsicológica tan exhaustiva y completa que se ha realizado en múltiples procesos cognitivos a estos pacientes, así como, la variedad de pruebas utilizadas para este fin. Por otra parte, tal y como venimos apuntando a lo largo de la presente Tesis Doctoral, hasta donde se tiene conocimiento, esta investigación ha sido pionera en el estudio del IMC en estos pacientes, pues hasta ahora nuestros estudios son los únicos que han abordado este aspecto clínico en fibromialgia, tanto en procesos cognitivos básicos como en procesos cognitivos superiores. Además, en cuanto al estudio del reconocimiento emocional en fibromialgia, tan solo un único estudio anterior a nuestra investigación, había estudiado previamente este aspecto; si bien, nuestro estudio aporta por primera vez la contribución de la asociación establecida entre un rendimiento ejecutivo deficiente y un pobre reconocimiento emocional en fibromialgia. Por último, hasta donde se tiene conocimiento, nuestro estudio utiliza una metodología novedosa al introducir los parámetros exGaussianos y la variabilidad del TR como indicadores de alteraciones neuropsicológicas en fibromialgia.

En segundo lugar, en cuanto a las limitaciones metodológicas de nuestra investigación merecen discusión. En primer lugar, una limitación de la presente investigación es el tamaño relativamente pequeño de la muestra de pacientes y el menor número de participantes en el grupo de participantes sanos en relación con el grupo de pacientes de fibromialgia. Esto podría haber limitado la potencia estadística de las comparaciones realizadas. Sin embargo, el tamaño de nuestra muestra es comparable o mayor que el utilizado en la mayoría de los estudios en este campo (Dick y cols., 2008; Harker y cols., 2011; Kim y cols., 2012; Park y cols., 2001; Verdejo-García y cols., 2009). En segundo lugar, mencionamos la falta de evaluación del esfuerzo mental invertido en las tareas. Aunque la aplicación de la Prueba de Memoria de los 15 ítems de Rey no reveló evidencia de simulación en ninguno de los participantes, no se puede descartar una contribución del menor esfuerzo en pacientes con fibromialgia a las diferencias de rendimiento del grupo (Heilbronner y cols., 2009; Johnson-Greene y cols., 2013). Con respecto a la posible mediación de la disfunción cognitiva por sobrepeso, la evaluación de variables físicas y conductuales adicionales puede ser informativa en estudios futuros. Por ejemplo, las evaluaciones de la actividad física, la aptitud aeróbica, la circunferencia de la cintura o la grasa corporal pueden ayudar a descubrir los mecanismos subyacentes (Soriano-Maldonado y cols., 2016). Otra posible limitación que habría que tener en cuenta, es que la comparación de subgrupos de pacientes diferenciados según las comorbilidades psiquiátricas en general no indicó un papel sustancial de la depresión y los trastornos de ansiedad en el deterioro neuropsicológico de estos pacientes; sin embargo, este análisis estuvo limitado en su alcance por el tamaño relativamente pequeño de los subgrupos a lo largo de los distintos estudios, lo que llevó a que las pruebas estadísticas tuvieran poca potencia. La comparación de grupos no proporciona información sobre el papel de las comorbilidades y el uso de medicamentos, porque los grupos no estaban emparejados en estas variables.

## 5. Conclusiones/conclusions

### *Conclusiones*

En virtud de los hallazgos realizados en los distintos estudios que componen esta Tesis Doctoral, se derivan las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes de fibromialgia muestran alteraciones neuropsicológicas en las funciones ejecutivas, concretamente en los componentes de actualización (memoria de trabajo, fluidez verbal y figurativa, y, razonamiento analógico), flexibilidad cognitiva, inhibición atencional, toma de decisiones y planificación mental.
2. Se observó una mayor variabilidad del TR en la fibromialgia, reflejando fluctuaciones en el control de las operaciones mentales básicas y lapsos temporales de atención (MacDonald, 2006). Los índices de variabilidad del TR, en particular los derivados de la función ex-Gaussiana, pueden ser un complemento útil de los parámetros tradicionales de velocidad y precisión para las investigaciones de las alteraciones de la función ejecutiva en los trastornos clínicos.
3. Los pacientes de fibromialgia muestran alteraciones neuropsicológicas en los procesos cognitivos básicos, concretamente en los dominios cognitivos de atención selectiva, sostenida y dividida, memoria visuoespacial y velocidad de procesamiento. Sin embargo, no se han revelado hallazgos de deterioro cognitivo en el dominio de memoria verbal en los pacientes de fibromialgia.
4. Los pacientes de fibromialgia evidencian alteraciones neuropsicológicas en el reconocimiento emocional de las expresiones faciales, concretamente en el reconocimiento de las emociones de felicidad, sorpresa, tristeza, asco, miedo e ira. Además, los hallazgos realizados han permitido asociar la presencia del déficit en el reconocimiento emocional a la alteración de la función ejecutiva, a través de las asociaciones mostradas entre este y los componentes de

actualización, flexibilidad mental e inhibición cognitiva. Como proceso complejo, el reconocimiento de emociones faciales puede depender en gran medida de la coordinación eficiente de las funciones ejecutivas. La asociación entre el rendimiento de la prueba cognitiva y la precisión del reconocimiento, junto con el déficit de la función ejecutiva en la fibromialgia, implica funciones cognitivas superiores en el deterioro observado. Mientras que la interpretación precisa de las expresiones faciales de nuestros semejantes facilita las conexiones emocionales y la comunicación interpersonal, las deficiencias pueden afectar negativamente las relaciones y el bienestar social.

5. Entre las pruebas de evaluación estudiadas, las más recomendables para la evaluación de las funciones ejecutivas, memoria, atención, velocidad de procesamiento y reconocimiento emocional en fibromialgia son las siguientes: Secuenciación de Números y Letras, Spatial Span, N-back, y Aritmética (para memoria de trabajo), la prueba de Fluidez Verbal FAS y la prueba de Fluidez Figurativa de Ruff (para la fluidez cognitiva), la tarea de Semenzas del WAIS (para el razonamiento analógico), la tarea Stroop, la WCST y la Prueba de los Cinco Dígitos (para los componentes de inhibición y flexibilidad cognitiva; además la Prueba de Cinco Dígitos también ha mostrado ser sensible para evaluar velocidad de procesamiento), la IGT (para toma de decisiones), el Mapa del Zoo y la Prueba de la Búsqueda de Llaves (para planificación mental), la Prueba de Atención de d2 (para la atención selectiva y sostenida), el TMT (para la evaluación de la atención dividida y velocidad de procesamiento), la tarea ROCF (para memoria visuoespacial), y, por último, la Prueba de Caras de Ekman EK-60 F (para el reconocimiento emocional facial).
  
6. El dolor clínico y el IMC, revelado como una contribución novedosa e importante en la explicación de las alteraciones cognitivas experimentadas por los pacientes aquejados por esta afección clínica, se evidenciaron como los principales factores clínicos que contribuyen a la presencia de déficits neuropsicológicos en fibromialgia. En función de la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la fibromialgia, y dado los efectos perjudiciales que tiene tanto el sobrepeso como la obesidad sobre el rendimiento

neuropsicológico, nuestros resultados sugieren la necesidad de introducir intervenciones dirigidas a reducir el peso en estos pacientes. En especial, se recomienda encarecidamente el ejercicio físico ajustado individualmente para la fibromialgia. En cuanto a la contribución de los restantes factores clínicos analizados tales como la comorbilidad psiquiátrica ansioso-depresiva, la fatiga, la ingesta de medicación y/o las alteraciones del sueño en los déficits neuropsicológicos experimentados por estos pacientes, poseen un papel secundario, replicando los resultados realizados por estudios anteriores.

7. Conjuntamente, los hallazgos realizados a lo largo de los diferentes estudios permiten constatar la complejidad del fenómeno de la fibromialgia. Desde este punto de vista, se puede hipotetizar que la definición actual de esta afección clínica se encuentra incompleta, en el sentido de que actualmente no hay un perfil neuropsicológico específico de la fibromialgia; por tanto, los hallazgos derivados de estos resultados, permiten mejorar y facilitar el diagnóstico clínico de la misma, agregando más criterios objetivos.

### *Conclusions*

By virtue of the findings made in the different studies that make up this Doctoral Thesis, the following conclusions are derived:

1. Fibromyalgia patients show neuropsychological impairments in executive functions, specifically in the components of updating (working memory, verbal and figurative fluency, and analogical reasoning), cognitive flexibility, attentional inhibition, decision-making and mental planning.
2. Greater TR variability was observed in fibromyalgia, reflecting fluctuations in the control of basic mental operations and temporal lapses of attention (MacDonald, 2006). Indices of RT variability, particularly those derived from ex-Gaussian function, may be a useful complement to traditional speed and accuracy parameters for investigations of executive function impairments in clinical disorders.

3. Fibromyalgia patients show neuropsychological impairments in basic cognitive processes, specifically in the cognitive domains of selective, sustained and divided attention, visuospatial memory and processing speed. However, no findings of cognitive impairment in the verbal memory domain have been revealed in fibromyalgia patients.
  
4. Fibromyalgia patients show neuropsychological impairments in the emotional recognition of facial expressions, specifically in the recognition of the emotions of happiness, surprise, sadness, disgust, fear and anger. Furthermore, the findings have made it possible to associate the presence of the deficit in emotional recognition with the alteration of executive function, through the associations shown between this and the components of updating, mental flexibility and cognitive inhibition. As a complex process, facial emotion recognition may be highly dependent on the efficient coordination of executive functions. The association between cognitive test performance and recognition accuracy, together with executive function deficits in fibromyalgia, implicates higher cognitive functions in the observed impairment. While accurate interpretation of facial expressions of our similars facilitates emotional connections and interpersonal communication, impairments may negatively affect relationships and social well-being.
  
5. Among the assessment tests studied, the most recommended for the evaluation of executive functions, memory, attention, processing speed and emotional recognition in fibromyalgia are the following: Number-Letter Sequencing, Spatial Span, N-back, and Arithmetic (for working memory), the FAS Verbal Fluency test and the Ruff's Figurative Fluency test (for cognitive fluency), the WAIS Semenjazas task (for analogical reasoning), the Stroop task, the WCST and the Five Digit Test (for inhibition and cognitive flexibility components; in addition the Five Digit Test has also been shown to be sensitive for assessing processing speed), the IGT (for decision making), the Zoo Map and the Key Search Test (for mental planning), the d2 Attention Test (for selective and sustained attention), the TMT (for the assessment of divided attention and

processing speed), the ROCF task (for visuospatial memory), and, finally, the Ekman EK-60 F Faces Test (for facial emotional recognition).

6. Clinical pain and BMI, revealed as a novel and important contribution in explaining the cognitive alterations experienced by patients suffering from this clinical condition, were shown to be the main clinical factors contributing to the presence of neuropsychological deficits in fibromyalgia. Given the high prevalence of overweight and obesity in fibromyalgia, and given the detrimental effects of both overweight and obesity on neuropsychological performance, our results suggest the need for weight reduction interventions in these patients. In particular, individually tailored physical exercise is strongly recommended for fibromyalgia. As for the contribution of the remaining clinical factors analysed such as anxious-depressive psychiatric comorbidity, fatigue, medication intake and/or sleep disturbances in the neuropsychological deficits experienced by these patients, they play a secondary role, replicating the results of previous studies.
  
7. Taken together, the findings of the different studies show the complexity of the phenomenon of fibromyalgia. From this point of view, it can be hypothesised that the current definition of this clinical condition is incomplete, in the sense that there is currently no specific neuropsychological profile of fibromyalgia; therefore, the findings derived from these results allow us to improve and facilitate the clinical diagnosis of fibromyalgia, adding more objective criteria.

## **6. Perspectivas futuras/Future perspectives**

### *Perspectivas futuras*

Una vez más, tras los hallazgos realizados en los diferentes estudios que componen esta Tesis Doctoral, y tomando en consideración las limitaciones derivadas de

estos, se proponen diversas perspectivas futuras de investigación, así como, la necesidad de profundización en las siguientes afirmaciones:

1. Estudiar la asociación existente entre mecanismos de sensibilización central al dolor mediante técnicas de ultrasonografía doppler transcraneal funcional (fTCD) y parámetros autonómicos cardiovasculares (especialmente la presión sanguínea y el reflejo barorreceptor) y flujo sanguíneo cerebral, con el rendimiento cognitivo-emocional en pacientes de fibromialgia y participantes sanos.
2. Analizar la orientación de causalidad de las alteraciones sobre el funcionamiento cognitivo básico, superior y emocional observadas en fibromialgia. Esto podría desarrollarse a través de estudios longitudinales que abarcasen desde población infanto-juvenil y edades de la primera adultez hasta edades de adultos mayores afectadas de fibromialgia. Asimismo, sería interesante evaluar a una muestra de pacientes de fibromialgia del sexo masculino. Además, podrían evaluarse la asociación entre mecanismos genéticos y alteraciones neuropsicológicas en pacientes con fibromialgia.
3. En la actualidad, aún no se han identificado los mecanismos precisos que subyacen a la relación entre el rendimiento cognitivo y la obesidad, aunque se han sugerido posibles factores explicativos, como la alteración de la estructura cerebral, las alteraciones de la barrera hematoencefálica, la disminución de la función cerebrovascular y de la perfusión cerebral del flujo sanguíneo, la hipertensión arterial, la alteración de la regulación de la leptina, el estrés oxidativo y la inflamación (Arnoldussen y cols., 2014; Chan y cols., 2013; Freeman y cols., 2014; Frisardi y cols., 2010; Gonzales y cols., 2012; Greenwood y Winocur, 2005; Nguyen y cols., 2014; Smith y cols., 2011; Wolf y cols., 2007), por tanto, sería interesante ahondar más en el estudio de estos factores explicativos entre obesidad y rendimiento neuropsicológico deteriorado en fibromialgia.
4. Investigar las estructuras cerebrales implicadas en el funcionamiento de los procesos cognitivos básicos, superiores y emocionales en los sujetos fibromialgia. Con este fin, sería aconsejable el uso de técnicas de neuroimagen como la

tomografía por emisión de positrones (PET), la resonancia magnética funcional (fMRI) y la electroencefalografía (EEG).

5. Estudiar el funcionamiento neuropsicológico en distintas poblaciones reumatológicas como la artritis y la poliartritis reumatoide y la comparación con un grupo de pacientes de fibromialgia.

### *Future perspectives*

Once again, after the findings made in the different studies that make up this Doctoral Thesis, and taking into consideration the limitations derived from them, various future research perspectives are proposed, as well as the need for further research into the following statements:

1. To study the association between mechanisms of central sensitisation to pain by means of functional transcranial Doppler ultrasonography (fTCD) and cardiovascular autonomic parameters (especially blood pressure and baroreceptor reflex) and cerebral blood flow, with cognitive-emotional performance in fibromyalgia patients and healthy participants.
2. To analyse the causality orientation of the alterations on basic, higher cognitive and emotional functioning observed in fibromyalgia. This could be developed through longitudinal studies ranging from infant-juvenile population and early adulthood to older adults affected by fibromyalgia. It would also be interesting to evaluate a sample of male fibromyalgia patients. Furthermore, the association between genetic mechanisms and neuropsychological alterations in fibromyalgia patients could be evaluated.
3. At present, the precise mechanisms underlying the relationship between cognitive performance and obesity have not yet been identified, although possible explanatory factors have been suggested, such as altered brain structure, alterations in the blood-brain barrier, decreased cerebrovascular function and cerebral blood flow perfusion, high blood pressure, altered leptin

regulation, oxidative stress and inflammation (Arnoldussen et al, 2014; Chan et al., 2013; Freeman et al., 2014; Frisardi et al., 2010; Gonzales et al., 2012; Greenwood and Winocur, 2005; Nguyen et al., 2014; Smith et al., 2011; Wolf et al., 2007), therefore, it would be interesting to further study these explanatory factors between obesity and impaired neuropsychological performance in fibromyalgia.

4. To investigate the brain structures involved in the functioning of basic, higher and emotional cognitive processes in fibromyalgia subjects. To this end, the use of neuroimaging techniques such as positron emission tomography (PET), functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG) would be advisable.
5. To study neuropsychological functioning in different rheumatological populations such as arthritis and rheumatoid polyarthritis and comparison with a group of fibromyalgia patients.



## Referencias bibliográficas

- Aaron, L. A., Burke, M. M., & Buchwald, D. (2000). Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of Internal Medicine*, 160, 221–227.
- Ablin, J. N., Shoenfeld, Y., & Buskila, D. (2006). Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *Journal of Autoimmunity*, 27, 145–152.
- Alciati, A., Atzeni, F., Caldirola, D., Perna, G., & Sarzi-Puttini, P. (2020). The comorbidity between bipolar and panic disorder in fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 9, 3619.
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD005381.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463–484.
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M.-A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., & Macfarlane, G. J. (2019). AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 20, 611–628.
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 73, 114–120.

- Arnoldussen, I. A., Kiliaan, A. J., & Gustafson, D. R. (2014). Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *24*, 1982–1999.
- Aron, A. R. (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biological psychiatry*, *69*, e55-e68.
- Bach, F. (1947). Physical medicine in the treatment of rheumatic diseases in the armed forces an impression of the war years. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *27*, 734–737.
- Baliki, M. N., Chialvo, D. R., Geha, P. Y., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (2006). Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience*, *26*, 12165-12173.
- Banfi, G., Diani, M., Pigatto, P. D., & beReali, E. (2020). T cell subpopulations in the physiopathology of fibromyalgia: Evidence and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*, 1186.
- Baral, P., Udit, S., & Chiu, I. M. (2019). Pain and immunity: implications for host defence. *Nature Reviews. Immunology*, *19*, 433–447.
- Bar-On Kalfon, T., Gal, G., Shorer, R., & Ablin, J. N. (2016). Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of Psychosomatic Research*, *87*, 30–36.
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, *7*(1), 309–338.

- Bateman, L., Sarzi-Puttini, P., Burbridge, C. L., Landen, J. W., Masters, E. T., Bhadra Brown, P., Scavone, J. M., Emir, B., Vissing, R. S., Clair, A. G., & Pauer, L. R. (2016). Burden of illness in fibromyalgia patients with comorbid depression. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*, S106-113.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, *275*, 1293-1295.
- Beeson, P., & Scott, T. F. (1942). Clinical, epidemiological and experimental observations on an acute myalgia of the neck and shoulders; Its possible relation to certain cases of generalized fibrositis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *35*, 733-740.
- Bell, I. R., Baldwin, C. M., & Schwartz, G. E. (1998). Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, *105*, 74S-82S.
- Bellgrove, M. A., Hester, R., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*, *42*, 1910-1916.
- Benedet, M.J., & Alejandre, M.A. (1998) TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense, TEA Ediciones.
- Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (2009). The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Research & Therapy*, *11*, R120.

- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8, 27.
- Bessou, P., & Perl, E. R. (1969). Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 32, 1025–1043.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232, 331–356.
- Block, S. R. (1993). Fibromyalgia and the rheumatisms. Common sense and sensibility. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 19, 61–78.
- Blüher, M., Fasshauer, M., Tönjes, A., Kratzsch, J., Schön, M. R., & Paschke, R. (2005). Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 113, 534-537.
- Boland, E. W. (1947). Psychogenic rheumatism: The musculoskeletal expression of psychoneurosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 6, 195–203.
- Boland, E. W., & Corr, W. P. (1943). Psychogenic rheumatism. *Journal of the American Medical Association*, 123, 805-809.
- Bortolato, B., Berk, M., Maes, M., McIntyre, R. S., & Carvalho, A. F. (2016). Fibromyalgia and bipolar disorder: Emerging epidemiological associations and shared pathophysiology. *Current Molecular Medicine*, 16, 119–136.
- Bossema, E. R., van Middendorp, H., Jacobs, J. W., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2013). Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients

with fibromyalgia: a multilevel regression analysis: Weather and daily symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 65, 1019–1025.

Brickenkamp, R. (1962). *Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2)*. Hogrefe.

Brown, A. G., & Iggo, A. (1967). A quantitative study of cutaneous receptors and afferent fibres in the cat and rabbit. *The Journal of Physiology*, 193, 707–733.

Bulzacka, E., Boyer, L., Schürhoff, F., Godin, O., Berna, F., Brunel, L., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Capdevielle, D., Chéreau-Boudet, I., Chesnoy-Servanin, G., Danion, J.-M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Le Gloahec, T., Llorca, P.-M., Mallet, J., ... the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. (2016). Chronic peripheral inflammation is associated with cognitive impairment in schizophrenia: Results from the multicentric FACE-SZ dataset. *Schizophrenia Bulletin*, 42, 1290–1302.

Burgess, P. R., & Perl, E. R. (1967). Myelinated afferent fibres responding specifically to noxious stimulation of the skin. *The Journal of Physiology*, 190, 541–562.

Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Stüber, C., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfliederer, B. (2010). Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *Journal of Neural Transmission*, 117, 123–131.

Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfliederer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*, 44, 502-508.

Buskila, D., & Neumann, L. (2000). Musculoskeletal injury as a trigger for fibromyalgia/posttraumatic fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 2, 104–108.

- Buskila, D., Gladman, D. D., Langevitz, P., Urowitz, S., & Smythe, H. A. (1990). Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *The Journal of Rheumatology*, *17*, 1202–1206.
- Busse, J. W., Ebrahim, S., Connell, G., Coomes, E. A., Bruno, P., Malik, K., Torrance, D., Ngo, T., Kirmayr, K., Avrahami, D., Riva, J. J., Struijs, P., Brunarski, D., Burnie, S. J., LeBlanc, F., Steenstra, I. A., Mahood, Q., Thorlund, K., Montori, V. M., Sivarajah, V., ... Guyatt, G. H. (2013). Systematic review and network meta-analysis of interventions for fibromyalgia: a protocol. *Systematic reviews*, *2*, 18.
- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Medicina Clinica*, *149*, 441–448.
- Caldarella, M. P., Giamberardino, M. A., Sacco, F., Affaitati, G., Milano, A., Lerza, R., Balatsinou, C., Laterza, F., Pierdomenico, S. D., Cuccurullo, F., & Neri, M. (2006). Sensitivity disturbances in patients with irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *The American Journal of Gastroenterology*, *101*, 2782–2789.
- Calvo, M. G., & Nummenmaa, L. (2016). Perceptual and affective mechanisms in facial expression recognition: An integrative review. *Cognition & Emotion*, *30*, 1081–1106.
- Casale, R., Sarzi-Puttini, P., Botto, R., Alciati, A., Batticciotto, A., Marotto, D., & Torta, R. (2019). Fibromyalgia and the concept of resilience. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *37*, 105–113.
- Castel, A., Cascón-Pereira, R., & Boada, S. (2021). Memory complaints and cognitive performance in fibromyalgia and chronic pain: The key role of depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, *62*, 328–338.

- Chan, J. S. Y., Yan, J. H., & Payne, V. G. (2013). The impact of obesity and exercise on cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience, 5*, 97.
- Chandan, J. S., Thomas, T., Raza, K., Bradbury-Jones, C., Taylor, J., Bandyopadhyay, S., & Nirantharakumar, K. (2021). Intimate partner violence and the risk of developing fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Journal of Interpersonal Violence, 36*, NP12279–NP12298.
- Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2014). Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 69*, 199–208.
- Choi, B. Y., Oh, H. J., Lee, Y. J., & Song, Y. W. (2016). Prevalence and clinical impact of fibromyalgia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology, 34*, S9-13.
- Choy, E. H. S. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews. Rheumatology, 11*, 513–520.
- Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: an overview. *The American Journal of Medicine, 122*, S3–S13.
- Clauw, D. J. (2015). Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 29*, 6–19.
- Collado, A., Gomez, E., Coscolla, R., Sunyol, R., Solé, E., Rivera, J., Altarriba, E., Carbonell, J., & Castells, X. (2014). Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Services Research, 14*, 1-10.

- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W.-C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *31*, 364–378.
- Costantini, R., Affaitati, G., Massimini, F., Tana, C., Innocenti, P., & Giamberardino, M. A. (2016). Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder calculosis in fibromyalgia patients: Impact on musculoskeletal pain, somatic hyperalgesia and central sensitization. *PloS One*, *11*, e0153408.
- Costantini, R., Affaitati, G., Wesselmann, U., Czakanski, P., & Giamberardino, M. A. (2017). Visceral pain as a triggering factor for fibromyalgia symptoms in comorbid patients. *Pain*, *158*, 1925–1937.
- Crofford, L. J. (2002). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, *31*, 1–13.
- D’Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M. C., Zatorri, K., Boggiani, L., Baciarello, M., & Bignami, E. (2019). Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular Pain*, *15*, 1744806918819944.
- D’Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C, Shin, R.K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, *378*, 279-281.
- D’Onghia, M., Ciaffi, J., Lisi, L., Mancarella, L., Ricci, S., Stefanelli, N., Meliconi, R., & Ursini, F. (2021). Fibromyalgia and obesity: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *51*, 409–424.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' error and the future of human life. *Scientific American*, *271*, 144-144.

- Damasio, A. R. (2000). *The feeling of what happens: body, emotion and the making of consciousness*. Vintage.
- Davis, M. C., Zautra, A. J., & Reich, J. W. (2001). Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. *Annals of Behavioral Medicine, 23*, 215–226.
- de la Salud, O. M. (1992). *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, Trastornos Mentales y del Comportamientos. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico (ICD-10)*. Meditor.
- de Melo, L. F., & Da-Silva, S. L. (2012). Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia, 52*, 181–188.
- De Reumatología, S. E. (2001). *Estudio ePiSer. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española*. Sociedad Española de Reumatología.
- De Reumatología, S. E. (2016). *Proyecto EPISER 2016: Prevalencia de las Enfermedades Reumáticas en la Población Adulta en España*. Sociedad Española de Reumatología.
- De Roa, P., Paris, P., Poindessous, J. L., Maillet, O., & Héron, A. (2018). Subjective experiences and sensitivities in women with fibromyalgia: A quantitative and comparative study. *Pain Research & Management, 2018*, 1–8.
- de Tommaso, M., Ambrosini, A., Brighina, F., Coppola, G., Perrotta, A., Pierelli, F., Sandrini, G., Valeriani, M., Marinazzo, D., Stramaglia, S., & Schoenen, J. (2014). Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. *Nature Reviews. Neurology, 10*, 144–155.

- Denckla, M. B., & Reiss, A. L. (1997). Prefrontal-subcortical circuits in developmental disorders. *Development of the prefrontal cortex: Evolution, neurobiology, and behaviour*. Brookes.
- Deus, J., Pujol, J., Bofill, J., Villanueva, A., Ortiz, H., Cámara, E., Soriano-Mas, C., Cardoner, N., & Vallejo, J. (2006). Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatría Biológica*, *13*, 39-46.
- Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, T. K., & Rashiq, S. (2008). Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*, *139*, 610–616.
- Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis and Rheumatism*, *47*, 639–644.
- Duffield, S. J., Ellis, B. M., Goodson, N., Walker-Bone, K., Conaghan, P. G., Margham, T., & Loftis, T. (2017). The contribution of musculoskeletal disorders in multimorbidity: Implications for practice and policy. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, *31*, 129–144.
- Duschek, S., Mannhart, T., Winkelmann, A., Merzoug, K., Werner, N. S., Schuepbach, D., & Montoya, P. (2012). Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosomatic Medicine*, *74*, 802–809.
- Duschek, S., Montoro, C. I., & Reyes del Paso, G. A. (2017). Diminished interoceptive awareness in fibromyalgia syndrome. *Behavioral Medicine*, *43*, 100-107.
- Duschek, S., Werner, N. S., Winkelmann, A., & Wankner, S. (2013). Implicit memory function in fibromyalgia syndrome. *Behavioral Medicine*, *39*, 11–16.

- Edwards, J., Pattison, P. E., Jackson, H. J., & Wales, R. J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research, 48*, 235–253.
- Ekman, P. (1976). Pictures of facial affect. *Consulting psychologists press*.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin, 65*, 49–59.
- Erbasan, F., Cekin, Y., Coban, D. T., Karasu, U., Suren, D., & Cekin, A. H. (2017). The frequency of primary Sjogren's Syndrome and Fibromyalgia in Irritable Bowel Syndrome. *Pakistan Journal of Medical Sciences Quarterly, 33*, 137–141.
- Fanning, J., Porter, G., Awick, E. A., Ehlers, D. K., Roberts, S. A., Cooke, G., Burzynska, A. Z., Voss, M. W., Kramer, A. F., & McAuley, E. (2017). Replacing sedentary time with sleep, light, or moderate-to-vigorous physical activity: effects on self-regulation and executive functioning. *Journal of Behavioral Medicine, 40*, 332–342.
- Faro, M., Sáez-Francàs, N., Castro-Marrero, J., Aliste, L., Collado, A., & Alegre, J. (2014). Impact of the fibromyalgia in the chronic fatigue syndrome. *Medicina Clínica, 142*, 519–525.
- Ferraccioli, G., Cavalieri, F., Salaffi, F., Fontana, S., Scita, F., Nolli, M., & Maestri, D. (1990). Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). *The Journal of Rheumatology, 17*, 869–873.
- Fillingim, R. B., Loeser, J. D., Baron, R., & Edwards, R. R. (2016). Assessment of chronic pain: Domains, methods, and mechanisms. *The Journal of Pain, 17*, T10-20.

- Freeman, L. R., Haley-Zitlin, V., Rosenberger, D. S., & Granholm, A.-C. (2014). Damaging effects of a high-fat diet to the brain and cognition: a review of proposed mechanisms. *Nutritional Neuroscience, 17*, 241–251.
- Frisardi, V., Solfrizzi, V., Seripa, D., Capurso, C., Santamato, A., Sancarlo, D., Vendemiale, G., Pilotto, A., & Panza, F. (2010). Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews, 9*, 399–417.
- Galek, A., Erbslöh-Möller, B., Köllner, V., Kühn-Becker, H., Langhorst, J., Petermann, F., Prothmann, U., Winkelmann, A., & Häuser, W. (2013). Psychische Störungen beim Fibromyalgiesyndrom: Screening in Einrichtungen verschiedener Fachrichtungen. [Mental disorders in patients with fibromyalgia syndrome: screening in centres of different medical specialties]. *Schmerz, 27*, 296–304.
- Galvez-Sánchez, C. M., & Reyes Del Paso, G. A. (2020). Diagnostic criteria for fibromyalgia: Critical review and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine, 9*, 1219.
- Galvez-Sánchez, C. M., de la Coba, P., Colmenero, J. M., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2021). Attentional function in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *PloS One, 16*, e0246128.
- Galvez-Sánchez, C. M., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive impairments in fibromyalgia syndrome: Associations with positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self-esteem. *Frontiers in Psychology, 377*.
- García-Ogueta, M. I. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Revista de Neurología, 32*, 463–467.
- Geenen, R., Jacobs, J. W., & Bijlsma, J. W. (2002). Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheumatic Diseases Clinics, 28*, 389–404.

- Geenen, R., van Ooijen-van der Linden, L., Lumley, M. A., Bijlsma, J. W. J., & van Middendorp, H. (2012). The match-mismatch model of emotion processing styles and emotion regulation strategies in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research, 72*, 45–50.
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry, 66*, 113–122.
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2017). Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 39*, 1013–1025.
- Gist, A. C., Guymer, E. K., Eades, L. E., Leech, M., & Littlejohn, G. O. (2018). Fibromyalgia remains a significant burden in rheumatoid arthritis patients in Australia. *International Journal of Rheumatic Diseases, 21*, 639–646.
- Glass, J. M. (2006). Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. *Current Rheumatology Reports, 8*, 425–429.
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Diseases Clinics, 35*, 299–311.
- Glass, J. M., & Park, D. C. (2001). Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports, 3*, 123–127.
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research, 58*, 263–269.

- Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M. L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., Clauw, D. J., & Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *The Journal of Pain, 12*, 1219–1229.
- Gonzales, M. M., Tarumi, T., Eagan, D. E., Tanaka, H., Vaghasia, M., & Haley, A. P. (2012). Indirect effects of elevated body mass index on memory performance through altered cerebral metabolite concentrations. *Psychosomatic Medicine, 74*, 691–698.
- Gota, C. E., Kaouk, S., & Wilke, W. S. (2017). The impact of depressive and bipolar symptoms on socioeconomic status, core symptoms, function and severity of fibromyalgia. *International Journal of Rheumatic Diseases, 20*, 326–339.
- Gowers, W. R. (1904). The development of the concept of fibrositis. *British Medical Journal, 1*, 117–121.
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (1999). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 21*, 477–487.
- Gracely, R. H., & Ambrose, K. R. (2011). Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology, 25*, 271–284.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism, 46*, 1333–1343.
- Graham, W. (1949). *Fibrositis*. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger.
- Graham, W. (1952). The fibrositis syndrome. Treatment services bulletin. Canada. *Department of Veterans' Affairs, 8*, 400–404.

- Graham, W. (1953). The fibrositis syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, 8, 33–34.
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1993). Wisconsin Card Sorting Test. In *Western Psychological Services*.
- Greenfield, S., Fitzcharles, M. A., & Esdaile, J. M. (1992). Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 35, 678–681.
- Greenwood, C. E., & Winocur, G. (2005). High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiology of Aging*, 26, 42–45.
- Halliday, J. L. (1937). Psychological factors in rheumatism, part I. *British Medical Journal*, 1, 213–217.
- Halliday, J. L. (1942). The obsession of fibrositis. *British Medical Journal*, 1, 164.
- Harker, K. T., Klein, R. M., Dick, B., Verrier, M. J., & Rashiq, S. (2011). Exploring attentional disruption in fibromyalgia using the attentional blink. *Psychology & Health*, 26, 915–929.
- Häuser, W., Galek, A., Erbslöh-Möller, B., Köllner, V., Kühn-Becker, H., Langhorst, J., Petermann, F., Prothmann, U., Winkelmann, A., Schmutzer, G., Brähler, E., & 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., Marschall, U., Layer, P., & Grobe, T. (2019). The prevalence, comorbidity, management and costs of irritable bowel syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, 116, 463–470.

- Häuser, W., Thieme, K., & Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. *European journal of pain, 14*, 5-10.
- Hazra, S., Venkataraman, S., Handa, G., Yadav, S. L., Wadhwa, S., Singh, U., Kochhar, K. P., Deepak, K. K., & Sarkar, K. (2020). A cross-sectional study on central sensitization and autonomic changes in fibromyalgia. *Frontiers in Neuroscience, 14*, 788.
- Heidari, F., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International, 37*, 1527–1539.
- Heilbronner, R. L., Sweet, J. J., Morgan, J. E., Larrabee, G. J., Millis, S. R., & Conference Participants. (2009). American Academy of Clinical Neuropsychology Consensus Conference Statement on the neuropsychological assessment of effort, response bias, and malingering. *The Clinical neuropsychologist, 23*, 1093–1129.
- Helmes, E., & Harris, S. (2017). Exercise and executive functioning in older women. *Journal of Women & Aging, 29*, 376-384.
- Hench, P. K. (1976). Nonarticular rheumatism. *Arthritis & Rheumatism, 19*, 1081–1088.
- Henriksen, M., Lund, H., Christensen, R., Jespersen, A., Dreyer, L., Bennett, R. M., Danneskiold-Samsøe, B., & Bliddal, H. (2009). Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: a cohort study. *Arthritis and Rheumatism, 61*, 732–739.
- Heymann, R. E., Paiva, E. S., Martinez, J. E., Helfenstein, M., Rezende, M. C., Provenza, J. R., Ranzolin, A., Assis, M. R., Feldman, D. P., Ribeiro, L. S., & Souza, E. J. (2017). New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia, 57*, 467–476.

- Hojsted, J., Paula Kurita, G., Kendall, S., Lundorff, L., Andrucio de Mattos Pimenta, C., & Sjogren, P. (2012). Non-analgesic effects of opioids: the cognitive effects of opioids in chronic pain of malignant and non-malignant origin. An update. *Current pharmaceutical design*, *18*, 6116-6122.
- Hooten, W. M., Timming, R., Belgrade, M., Gaul, J., Goertz, M., Haake, B., Myers, C., Noonan, M. P., Owens, J., Saeger, L., Schweim, K., Shteyman, G., & Walker, N. (2013). Assessment and management of chronic pain. *Institute for Clinical Systems Improvement*, *106*.
- Hsu, M. C., Schubiner, H., Lumley, M. A., Stracks, J. S., Clauw, D. J., & Williams, D. A. (2010). Sustained pain reduction through affective self-awareness in fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Journal of General Internal Medicine*, *25*, 1064–1070.
- Hughes, G., Martinez, C., Myon, E., Taïeb, C., & Wessely, S. (2006). The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis and rheumatism*, *54*, 177–183.
- Iggo, A. (1960). Cutaneous mechanoreceptors with afferent C fibres. *The Journal of Physiology*, *152*, 337–353.
- Ikeda, H., Heinke, B., Ruscheweyh, R., & Sandkühler, J. (2003). Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science*, *299*, 1237–1240.
- Ikeda, H., Stark, J., Fischer, H., Wagner, M., Drdla, R., Jäger, T., & Sandkühler, J. (2006). Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science*, *312*, 1659–1662.
- Jensen, K. B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S. C. R., Choy, E., Giesecke, T., Mainguy, Y., Gracely, R., & Ingvar, M. (2009).

Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, *144*, 95–100.

Ji, R. R., Chamesian, A., & Zhang, Y. Q. (2016). Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, *354*, 572–577.

Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A., & Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences*, *26*, 696–705.

Johnson, B. P., Pinar, A., Fornito, A., Nandam, L. S., Hester, R., & Bellgrove, M. A. (2015). Left anterior cingulate activity predicts intra-individual reaction time variability in healthy adults. *Neuropsychologia*, *72*, 22-26.

Johnson, C. M., & Makai, G. E. H. (2018). Fibromyalgia and irritable bowel syndrome in female pelvic pain. *Seminars in Reproductive Medicine*, *36*, 136–142.

Johnson-Greene, D., Brooks, L., & Ference, T. (2013). Relationship between performance validity testing, disability status, and somatic complaints in patients with fibromyalgia. *The Clinical neuropsychologist*, *27*, 148–158.

Jones, K. D., Gelbart, T., Whisenant, T. C., Waalen, J., Mondala, T. S., Iklé, D. N., Salomon, D. R., Bennett, R. M., & Kurian, S. M. (2016). Genome-wide expression profiling in the peripheral blood of patients with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*, 89.

Jones, K. D., Horak, F. B., Winters-Stone, K., Irvine, J. M., & Bennett, R. M. (2009). Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, *15*, 16–21.

- Kalichman, L. (2009). Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. *Clinical Rheumatology*, 28, 365–369.
- Kaplan, G. B., Şengör, N. S., Gürvit, H., Genç, I., & Güzeliş, C. (2006). A composite neural network model for perseveration and distractibility in the Wisconsin card sorting test. *Neural Networks*, 19, 375-387.
- Kapusuz Gencer, Z., Balbaloğlu, Ö., Özkiriş, M., & Saydam, L. (2017). Does fibromyalgia have an effect on hearing loss in women?. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47, 1699–1702.
- Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 10, 53–58.
- Kawasaki, H., Kaufman, O., Damasio, H., Damasio, A. R., Granner, M., Bakken, H., Hori, T., Howard, M. A., 3rd, & Adolphs, R. (2001). Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 15–16.
- Kim, S. H., Kim, S. H., Kim, S. K., Nam, E. J., Han, S. W., & Lee, S. J. (2012). Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 32, 1135–1142.
- Knezevic, N. N., Tverdohleb, T., Knezevic, I., & Candido, K. D. (2018). The role of genetic polymorphisms in chronic pain patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1707.
- Kravitz, H. M., & Katz, R. S. (2015). Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatology International*, 35, 1115–1125.

- Lacasse, A., Bourgault, P., & Choinière, M. (2016). Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *17*, 1–9.
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2010). Synaptic plasticity and central sensitization: author reply. *The Journal of Pain*, *11*, 801–803.
- Leavitt, F., & Katz, R. S. (2009). Normalizing memory recall in fibromyalgia with rehearsal: a distraction-counteracting effect. *Arthritis and Rheumatism*, *61*, 740–744.
- Lee, C., Liptan, G., Kantorovich, S., Sharma, M., & Brenton, A. (2018). Association of Catechol-O-methyltransferase single nucleotide polymorphisms, ethnicity, and sex in a large cohort of fibromyalgia patients. *BMC Rheumatology*, *2*, 38.
- Lee, P. L. (2014). Cognitive function in midlife and beyond: physical and cognitive activity related to episodic memory and executive functions. *The International Journal of Aging and Human Development*, *79*, 263–278.
- Leventhal, L. J., Naides, S. J., & Freundlich, B. (1991). Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis and Rheumatism*, *34*, 1319–1324.
- Lezak, M.D. (2004) *Neuropsychological Assessment* (4th edition). Oxford University Press
- Lichtenstein, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018). The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Current Opinion in Rheumatology*, *30*, 94–100.
- Lichtenstein, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018). The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Current Opinion in Rheumatology*, *30*, 94–100.
- Loggia, M. L., Berna, C., Kim, J., Cahalan, C. M., Gollub, R. L., Wasan, A. D., Harris, R. E., Edwards, R. R., & Napadow, V. (2014). Disrupted brain circuitry for pain-

related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis & rheumatology*, 66, 203–212.

Low, L. A., & Schweinhardt, P. (2012). Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life. *Pain Research and Treatment*, 2012, 140832.

Lumley, M. A., Schubiner, H., Lockhart, N. A., Kidwell, K. M., Harte, S. E., Clauw, D. J., & Williams, D. A. (2017). Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain*, 158, 2354–2363.

MacDonald, S. W., Li, S. C., & Bäckman, L. (2009). Neural underpinnings of within-person variability in cognitive functioning. *Psychology and aging*, 24, 792.

MacDonald, S. W., Nyberg, L., & Bäckman, L. (2006). Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends in neurosciences*, 29, 474-480.

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., & EPISER Study Group. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26, 519–526.

Mazo, I., Roza, C., Zamanillo, D., Merlos, M., Vela, J. M., & Lopez-Garcia, J. A. (2015). Effects of centrally acting analgesics on spinal segmental reflexes and wind-up: Spinal effects of centrally acting analgesics. *European Journal of Pain*, 19, 1012–1020.

McAuley, T., Yap, M., Christ, S. E., & White, D. A. (2006). Revisiting inhibitory control across the life span: Insights from the ex-Gaussian distribution. *Developmental neuropsychology*, 29, 447-458.

- McBeth, J., & Mulvey, M. R. (2012). Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. *Nature Reviews. Rheumatology*, 8, 108–116.
- McCain, G. A., & Tilbe, K. S. (1989). Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 19, 154–157.
- Mease, P. J., Clauw, D. J., Arnold, L. M., Goldenberg, D. L., Witter, J., Williams, D. A., Simon, L. S., Strand, C. V., Bramson, C., Martin, S., Wright, T. M., Littman, B., Wernicke, J. F., Gendreau, R. M., & Crofford, L. J. (2005). Fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 32, 2270–2277.
- Mease, P., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., Martin, S. A., Morea, J., Simon, L., Strand, C. V., Williams, D. A., & OMERACT Fibromyalgia Working Group. (2009). Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *The Journal of Rheumatology*, 36, 2318–2329.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*, 150, 971–979.
- Mendell, L. M., & Wall, P. D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*, 206, 97–99.
- Merskey, H., & Bogduck, N. (1994). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. In *Seattle: International Association for Study of Pain*. IASP Press.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Buéla-Casal, G. (2011). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & Health*, 26, 765–780.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex 'Frontal Lobe' tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49–100.
- Mogil, J. S. (2012). Pain genetics: past, present and future. *Trends in Genetics, 28*, 258–266.
- Mohs, R., Mease, P., Arnold, L. M., Wang, F., Ahl, J., Gaynor, P. J., & Wohlreich, M. M. (2012). The effect of duloxetine treatment on cognition in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine, 74*, 628-634.
- Montoro, C. I., Duschek, S., Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., & Reyes del Paso, G. A. (2015). Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: Implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology, 29*, 173–182.
- Montoya, P., Larbig, W., Braun, C., Preissl, H., & Birbaumer, N. (2004). Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism, 50*, 4035–4044.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N., & Collado, D. (2005). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine, 67*, 957–963.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., & Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism, 54*, 1995-2003.

- Moriarty, O., McGuire, B. E. & Finn, F. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, *93*, 385–404.
- Moshiree, B., Price, D. D., Robinson, M. E., Gaible, R., & Verne, G. N. (2007). Thermal and visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome patients with and without fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, *23*, 323–330.
- Moyano, S., Kilstein, J. G., & Alegre de Miguel, C. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatología clinica*, *11*, 210–214.
- Mula, M. (2012). Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect?. *Expert review of Neurotherapeutics*, *12*, 667-671.
- Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PloS One*, *13*, e0196329.
- Muñoz Ladrón de Guevara, C., Reyes Del Paso, G. A., Fernández-Serrano, M. J., & Duschek, S. (2021). Facial emotion recognition and executive functions in fibromyalgia. *Pain Medicine*, *22*, 1619–1629.
- Nash, P., Chard, M., & Hazleman, B. (1989). Chronic coxsackie B infection mimicking primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *16*, 1506–1508.
- Neeck, G. (2000). Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *29*, 8–12.
- Norris, G., & Tate, R. L. (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS): Ecological, concurrent and construct validity. *Neuropsychological rehabilitation*, *10*, 33-45.

- Nguyen, J. C., Killcross, A. S., & Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 375.
- Ohgidani, M., Kato, T. A., Hosoi, M., Tsuda, M., Hayakawa, K., Hayaki, C., Iwaki, R., Sagata, N., Hashimoto, R., Inoue, K., Sudo, N., & Kanba, S. (2017). Fibromyalgia and microglial TNF- $\alpha$ : Translational research using human blood induced microglia-like cells. *Scientific Reports*, 7, 11882.
- Okifuji, A., & Hare, B. D. (2013). Management of fibromyalgia syndrome: review of evidence. *Pain and Therapy*, 2, 87–104.
- Orrante-Segarra, V., Salman-Monte, T. C., Rúa-Figueroa, Í., Pérez-Vicente, S., López-Longo, F. J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alén, J., Olivé-Marqués, A., Ibañez-Ruán, J., Horcada, L., Sánchez-Atrio, A., Montilla, C., Rodríguez-Gómez, M., Díez-Álvarez, E., Martínez-Taboada, V., Andreu, J. L., Fernández-Berrizbeitia, O., Hernández-Beriain, J. A., Gantes, M., & Hernández-Cruz, B. (2016). Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER) (2016). Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, S40–S47.
- Parasuram, R. (1984). Sustained attention in detection and discrimination. In R. En & D. R. Parasuram (Eds.), *Varieties of Attention* (pp. 243–271). Academic Press.
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis and Rheumatism*, 44, 2125–2133.
- Park, D. J., & Lee, S. S. (2017). New insights into the genetics of fibromyalgia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32, 984–995.
- Peck, M. M., Maram, R., Mohamed, A., Ochoa Crespo, D., Kaur, G., Ashraf, I., & Malik, B. H. (2020). The influence of pro-inflammatory cytokines and genetic variants in the development of fibromyalgia: A traditional review. *Cureus*, 12, e10276.

- Peinado-Rubia, A., Osuna-Pérez, M. C., Rodríguez-Almagro, D., Zagalaz-Anula, N., López-Ruiz, M. C., & Lomas-Vega, R. (2020). Impaired balance in patients with fibromyalgia syndrome: Predictors of the impact of this disorder and balance confidence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*, 3160.
- Penfold, S., Denis, E. S., & Mazhar, M. N. (2016). The association between borderline personality disorder, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *BJPsych Open*, *2*, 275–279.
- Perl, E. R. (1968). Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. *The Journal of Physiology*, *197*, 593–615.
- Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K., Khine, A., & Gracely, R. H. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*, *105*, 403–413.
- Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, *6*, e5907.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42.
- Price, D. D., & Staud, R. (2005). Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology. Supplement*, *75*, 22–28.
- Pujol, J., López-Solà, M., Ortiz, H., Vilanova, J. C., Harrison, B. J., Yücel, M., Soriano-Mas, C., Cardoner, N., & Deus, J. (2009). Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PloS One*, *4*, e5224.

- Randić, M., Jiang, M. C., & Cerne, R. (1993). Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, *13*, 5228–5241.
- Ranum, R. M., Toussaint, L. L., Whipple, M. O., & Vincent, A. (2022). Predictive Bidirectional Relations between Pain, Fatigue, and Dyscognition in Fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, *6*, 143-147.
- Rehm, S. E., Koroschetz, J., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T. R., & Baron, R. (2010). A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology*, *49*, 1146-1152.
- Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, Á., & 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., Montoro, C. I., & Duschek, S. (2015). Reaction time, cerebral blood flow, and heart rate responses in fibromyalgia: Evidence of alterations in attentional control. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*, 414–428.
- Reyes del Paso, G. A., Pulgar, Á., Duschek, S., & Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication: Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome. *European Journal of Pain*, *16*, 421–429.
- Rios-Lago, M., & Periáñez, J. A. (2010). Attention and speed of information processing. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 109–117). Elsevier.

- Rivera, J., de Diego, A., Trinchet, M., & García Monforte, A. (1997). Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *British Journal of Rheumatology*, *36*, 981–985.
- Rodríguez, M., & Campos, R. (2013). Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clinical Rheumatology*, *31*, 347–355.
- Roldán-Tapia, L., Cánovas-López, R., Cimadevilla, J., & Valverde, M. (2007). Cognition and perception deficits in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica*, *3*, 101-109.
- Rossi, A., Di Lollo, A. C., Guzzo, M. P., Giacomelli, C., Atzeni, F., Bazzichi, L., & Di Franco, M. (2015). Fibromyalgia and nutrition: what news? *Clinical and Experimental Rheumatology*, *33*, S117-25.
- Ruff, R.M. (1996) Ruff Figural Fluency Test: Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. Salthouse TA (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, *30*, 507-514.
- Ruhmann, W. (1940). The earliest book on rheumatism. *British Journal of Rheumatology*, *2*, 140–162.
- Rutledge, D. N., Mouttapa, M., & Wood, P. B. (2009). Symptom clusters in fibromyalgia: potential utility in patient assessment and treatment evaluation. *Nursing Research*, *58*, 359–367.
- Rygh, L. J., Svendsen, F., Fiskå, A., Haugan, F., Hole, K., & Tjølsen, A. (2005). Long-term potentiation in spinal nociceptive systems-how acute pain may become chronic. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 959–964.

- Sambataro, F., Dimalta, S., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Blasi, G., Scarabino, T., Giannatempo, G., Nardini, M. & Bertolino, A. (2006). Preferential responses in amygdala and insula during presentation of facial contempt and disgust. *European Journal of Neuroscience*, *24*, 2355-2362.
- Santos, D., Lage, L. V., Jabur, E. K., Kaziyama, H. H., Iosifescu, D. V., Lucia, M. C., & Fraguas, R. (2011). The association of major depressive episode and personality traits in patients with fibromyalgia. *Clinics*, *66*, 973–978.
- Schaefer, C., Chandran, A., Hufstader, M., Baik, R., McNett, M., Goldenberg, D., Gerwin, R., & Zlateva, G. (2011). The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes*, *9*, 71.
- Schaefer, C., Mann, R., Masters, E. T., Cappelleri, J. C., Daniel, S. R., Zlateva, G., McElroy, H. J., Chandran, A. B., Adams, E. H., Assaf, A. R., McNett, M., Mease, P., Silverman, S., & Staud, R. (2016). The comparative burden of chronic widespread pain and fibromyalgia in the United States. *Pain Practice*, *16*, 565–579.
- Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, *18*, 483-488.
- Schlegel, K., Palese, T., Mast, M. S., Rammsayer, T. H., Hall, J. A., & Murphy, N. A. (2020). A meta-analysis of the relationship between emotion recognition ability and intelligence. *Cognition and Emotion*, *34*, 329-351.
- Schlegel, K., Palese, T., Mast, M. S., Rammsayer, T. H., Hall, J. A., & Murphy, N. A. (2020). A meta-analysis of the relationship between emotion recognition ability and intelligence. *Cognition & Emotion*, *34*, 329–351.

- Schmidt-Wilcke, T., Wood, P., & Lürding, R. (2010). Cognitive impairment in patients suffering from fibromyalgia. An underestimated problem: Kognitive Defizite bei Fibromyalgiepatienten. *Schmerz*, *24*, 46–53.
- Sedó, M. (2005) *Test de los Cinco Dígitos: Five Digit Test*. TEA Ediciones.
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, *5*, 772.
- Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, *338*, 114–129.
- Smith, E., Hay, P., Campbell, L., & Trollor, J. N. (2011). A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obesity reviews*, *12*, 740–755.
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, *72*, 239–252.
- Smythe, H. A., & Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the ‘fibrositis’ syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, *28*, 928–931.
- Sörensen, J., Bengtsson, A., Bäckman, E., Henriksson, K. G., & Bengtsson, M. (1995). Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *24*, 360–365.
- Soriano-Maldonado, A., Amris, K., Ortega, F. B., Segura-Jiménez, V., Estévez-López, F., Álvarez-Gallardo, I. C., Aparicio, V. A., Delgado-Fernández, M., Henriksen, M., & Ruiz, J. R. (2015). Association of different levels of depressive symptoms

with symptomatology, overall disease severity, and quality of life in women with fibromyalgia. *Quality of Life Research*, 24, 2951–2957.

Soriano-Maldonado, A., Artero, E. G., Segura-Jiménez, V., Aparicio, V. A., Estévez-López, F., Álvarez-Gallardo, I. C., Munguía-Izquierdo, D., Casimiro-Andújar, A. J., Delgado-Fernández, M., Ortega, F. B., & al-Ándalus Project Research Group. (2016). Association of physical fitness and fatness with cognitive function in women with fibromyalgia. *Journal of Sports Sciences*, 34, 1731–1739.

Spiro, R. J., & Jehng, J. (1990). Cognitive flexibility and hypertext: Theory and technology for the non-linear and multidimensional traversal of complex subject matter. In D. Nix & R (Ed.), *Cognition, Education, and Multimedia*. Erlbaum.

Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (2000). The medial temporal lobe, the hippocampus, and the memory systems of the brain. In M. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences*. MIT Press.

Staud, R., & Smitherman, M. L. (2002). Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Current Pain and Headache Reports*, 6, 259–266.

Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *European Journal of Pain*, 12, 1078–1089.

Staud, R., Robinson, M. E., & 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., Robinson, M. E., Weyl, E. E., & Price, D. D. (2010). Pain variability in fibromyalgia is related to activity and rest: role of peripheral tissue impulse input. *The Journal of Pain*, 11, 1376–1383.

- Stockman, R. (1904). The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. *Edinburgh Medical Journal*, *15*, 223.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*, *126*, 2363-2380.
- Su, C.-H., Chen, J.-H., Lan, J.-L., Wang, Y.-C., Tseng, C.-H., Hsu, C.-Y., & Huang, L. (2015). Increased risk of coronary heart disease in patients with primary fibromyalgia and those with concomitant comorbidity-A Taiwanese population-based cohort study. *PloS One*, *10*, e0137137.
- Sumpton, J.E., & Moulin, D.E. (2013). Fibromyalgia. *Handbook of Clinical Neurology*, *119*, 513-527.
- Theoharides, T. C., Tsilioni, I., Arbetman, L., Panagiotidou, S., Stewart, J. M., Gleason, R. M., & Russell, I. J. (2015). Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *355*, 255–263.
- Thompson, S. W., King, A. E., & Woolf, C. J. (1990). Activity-dependent changes in rat ventral horn neurons in vitro; Summation of prolonged afferent evoked postsynaptic depolarizations produce a d-2-amino-5-phosphonovaleric acid sensitive windup. *The European Journal of Neuroscience*, *2*, 638–649.
- Torrente-Segarra, V., Salman-Monte, T. C., Rúa-Figueroa, Í., Pérez-Vicente, S., López-Longo, F. J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alén, J., Olivé-Marqués, A., Ibañez-Ruán, J., Horcada, L., Sánchez-Atrio, A., Montilla, C., Rodríguez-Gómez, M., Díez-Álvarez, E., Martínez-Taboada, V., Andreu, J. L., Fernández-Berrizbeitia, O., Hernández-Beriain, J. A., Gantes, M., & Hernández-Cruz, B. (n.d.). ... Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER) (2016). Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with

systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, S40–S47.

Traut, E. F. (1968). Fibrositis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16, 531–538.

Tsai, P. S., Fan, Y. C., & Huang, C. J. (2015). Fibromyalgia is associated with coronary heart disease: A population-based cohort study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40, 37–42.

Tsilioni, I., Russell, I. J., Stewart, J. M., Gleason, R. M., & Theoharides, T. C. (2016). Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 356, 664–672.

Valleix, F. L. I. (1841). *Traité des névralgies: ou, Affections douloureuses des nerfs. Baillière.*

van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W. G., van Doornen, L. J. P., Bijlsma, J. W. J., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 64, 159–167.

Vaurio, R. G., Simmonds, D. J., & Mostofsky, S. H. (2009). Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia*, 47, 2389–2396.

Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F. V., & Oosterman, J. M. (2012). Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *The Journal of Pain*, 13, 507–515.

- Verdejo-García, A., & Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, *190*, 517–530.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A.J., & Clark, L. (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 777-810.
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodríguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *24*, 113–122.
- Vidal, L. F. (2015). *Fibromialgia en la Práctica Diaria*. Megatrazo S.A.C.
- Vierck, C. J., Cannon, R. L., Fry, G., Maixner, W., & Whitsel, B. L. (1997). Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *Journal of Neurophysiology*, *78*, 992–1002.
- Viola-Saltzman, M., Watson, N. F., Bogart, A., Goldberg, J., & Buchwald, D. (2010). High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: A controlled cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *06*, 423–427.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *363*, 3191-3200.
- Vuilleumier, P., & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *45*, 174–194.

- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, *6*, 624–631.
- Wach, J., Letroublon, M. C., Coury, F., & Tebib, J. G. (2016). Fibromyalgia in spondyloarthritis: Effect on disease activity assessment in clinical practice. *The Journal of Rheumatology*, *43*, 2056–2063.
- Walitt, B., Roebuck-Spencer, T., Bleiberg, J., Foster, G., & Weinstein, A. (2008). Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatology International*, *28*, 561–566.
- Walker, E., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Bernstein, D., & 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.
- Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *70*, 294–301.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet*, *357*, 354–357.
- Waylonis, G. W., & Perkins, R. H. (1994). Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *73*, 403–412.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler adult intelligence scale, 3<sup>ed</sup> Edition*. The Psychological Corporation.

- Wechsler, D. (1997). *Wechsler memory scale, 3<sup>ed</sup> Edition*. The Psychological Corporation.
- Weiß, S., Winkelmann, A., & Duschek, S. (2013). Recognition of facially expressed emotions in patients with fibromyalgia syndrome. *Behavioral Medicine, 39*, 146–154.
- Weissman, D. H., Roberts, K. C., Visscher, K. M., & Woldorff, M. G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature neuroscience, 9*, 971-978.
- West, R., Murphy, K. J., Armilio, M. L., Craik, F. I., & Stuss, D. T. (2002). Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain and cognition, 49*, 402-419.
- Williams, D. A., Clauw, D. J., & Glass, J. M. (2011). Perceived cognitive dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain, 19*, 66–75.
- Williams, D. P., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2016). Resting cardiac vagal tone predicts intraindividual reaction time variability during an attention task in a sample of young and healthy adults. *Psychophysiology, 53*, 1843-1851.
- Wilson, B. A., Evans, J. J., Alderman, N., Burgess, P. W., & Emslie, H. (1997). Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. *Methodology of frontal and executive function, 239*, 250.
- Wolf, P. A., Beiser, A., Elias, M. F., Au, R., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2007). Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study. *Current Alzheimer research, 4*, 111–116.
- Wolfe, F. (2010). New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. *Arthritis Care & Research, 62*, 583–584.

- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *46*, 319–329.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011a). 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., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011b). Reply [letter]. *Arthritis Care & Research*, *63*, 309–310.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, *62*, 600–610.
- Wolfe, F., Hugh, A. S., Yunus, M., B., Bennett, R., M., Bombardier, C., Goldenberg, D., L., Tugwell, P., Campbell, S., M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A., G., Farber, S., J., Fiechtner, J., J., Michael Franklin, C., Gatter, R., A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A., S., Masi, A., T., Glenn, A., et al. (1990). The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, *33*, 160–172.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population: Fibromyalgia Prevalence and Characteristics. *Arthritis and Rheumatism*, *38*, 19–28.
- Wood, P. B. (2004). Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical hypotheses*, *62*, 420-424.

- Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E. A., ... & Chizh, B. A. (2007). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *European Journal of Neuroscience*, *25*, 3576-3582.
- 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., & King, A. E. (1990). Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, *10*, 2717–2726.
- Woolf, C. J., & Ma, Q. (2007). Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*, *55*, 353–364.
- Woolf, C. J., Thompson, S. W., & King, A. E. (1988). Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *Journal de Physiologie*, *83*, 255–266.
- Wu, Y. L., Huang, C. J., Fang, S. C., Ko, L. H., & Tsai, P. S. (2018). Cognitive impairment in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Psychosomatic medicine*, *80*, 432-438.
- Yang, C., Zhang, T., Li, Z., Heeramun-Aubeeluck, A., Liu, N., Huang, N., Zhang, J., He, L., Li, H., Tang, Y., Chen, F., Liu, F., Wang, J., & Lu, Z. (2015). The relationship between facial emotion recognition and executive functions in first-episode patients with schizophrenia and their siblings. *BMC Psychiatry*, *15*, 241.

- Young, A., Perrett, D., Calder, A., Sprengelmeyer, R., & Ekman, P. (2002). *Facial Expression of Emotion: Stimuli and Tests (FEEEST)*. Thames Valley Test Company.
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *11*, 151–171.
- Zachrisson, O., Regland, B., Jahreskog, M., Kron, M., & Gottfries, C. G. (2002). A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the FibroFatigue scale). *Journal of Psychosomatic Research*, *52*, 501–509.
- Zamunér, A. R., Barbic, F., Dipaola, F., Bulgheroni, M., Diana, A., Atzeni, F., Marchi, A., Sarzi-Puttini, P., Porta, A., & Furlan, R. (2015). Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *33*, S53-57.
- Zamunér, A. R., Forti, M., Andrade, C. P., Avila, M. A., & da Silva, E. (2016). Respiratory sinus arrhythmia and its association with pain in women with fibromyalgia syndrome. *Pain Practice*, *16*, 704–711.
- Zamunér, A. R., Porta, A., Andrade, C. P., Forti, M., Marchi, A., Furlan, R., Barbic, F., Catai, A. M., & da Silva, E. (2017). The degree of cardiac baroreflex involvement during active standing is associated with the quality of life in fibromyalgia patients. *PloS One*, *12*, e0179500.
- Zamunér, A. R., Porta, A., Andrade, C. P., Marchi, A., Forti, M., Furlan, R., Barbic, F., Catai, A. M., & Silva, E. (2015). Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide nonredundant information compared with more traditional approaches? *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *309*, R79-84.

Zelazo, P.D., Carter, A., Reznick, J.S., & Frye, D. (1997). Early development of executive function: A problem-solving framework. *Review of General Psychology, 1*, 198-226.

Zhang, T., Mou, D., Wang, C., Tan, F., Jiang, Y., Lijun, Z., & Li, H. (2015). Dopamine and executive function: Increased spontaneous eye blink rates correlate with better set-shifting and inhibition, but poorer updating. *International Journal of Psychophysiology, 96*, 155-161.



UNIVERSIDAD DE JAÉN