

**DINÁMICA DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL ASOCIADA AL
PROCESAMIENTO DE ESTÍMULOS NOCICEPTIVOS Y AFECTIVOS
EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO**

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Neurociencias



Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS)

Universitat de les Illes Balears

Autora: Ana María González Roldán

Directores: Dr. Francesc X. Bornas Agustí y

Dr. Pedro J. Montoya Jiménez

Palma, 2013

**BRAIN ACTIVITY DYNAMICS ASSOCIATED WITH NOCICEPTIVE
AND AFFECTIVE STIMULI PROCESSING IN
CHONIC PAIN PATIENTS**

**Doctoral Thesis
Neuroscience PhD Program**



Research Institute of Health Sciences (IUNICS)
University of Balearic Islands

Author: Ana María González Roldán

Directors: Dr. Francesc X. Bornas Agustí y

Dr. Pedro J. Montoya Jiménez

Palma, 2013



Universitat de les Illes Balears

El **Dr. Francesc Xavier Bornas Agustí**, Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de las Islas Baleares (UIB) y el **Dr. Pedro Montoya Jiménez**, Catedrático de Psicobiología y director del Grupo de Investigación de Neurodinámica y Psicología Clínica del Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de Salud (IUNICS), de la Universidad de las Islas Baleares, como directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “Dinámica de la actividad cerebral asociada al procesamiento de estímulos nociceptivos y afectivos en pacientes con dolor crónico” ha sido desarrollado por Ana María González Roldán en el Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud de la Universidad de las Islas Baleares, para la obtención del grado de Doctora en Neurociencias, con mención Internacional.

Palma de Mallorca, 3 de Junio de 2013

Dr. Francesc Xavier Bornas Agustí

Dr. Pedro Montoya Jiménez



Universitat de les Illes Balears

Dr. Francesc Xavier Bornas Agustí, Full Professor of Personality, Evaluation and Psychological Treatment of the University of Balearic Islands (UIB) and **Dr. Pedro Montoya Jiménez**, Full Professor of Psychobiology and director of the Laboratory of Neurodynamics and Clinical Psychology of the Research Institute of Health Science (IUNICS) at the University of Balearic Islands, as directors of this Doctoral Thesis,

CERTIFY:

That the present work entitled: “Brain activity dynamics associated with nociceptive and affective stimuli processing in chronic pain patients” has been developed by Ana María González Roldán at the Research Institute of Health Sciences (IUNICS) of the University of Balearic Islands, as a requirement to get the degree of Doctor in Neurosciences, with International mention.

Palma de Mallorca, 3th June 2013

Dr. Francesc Xavier Bornas Agustí

Dr. Pedro Montoya Jiménez

Agradecimientos

Me gustaría empezar agradeciendo al Dr. Pedro Montoya por su gran trabajo, paciencia y dedicación hacia todos sus estudiantes del laboratorio de Investigación en Dolor Crónico. Gracias por tus constantes enseñanzas, tu labor de guía, y el incalculable apoyo que brindas siempre. Asimismo también quiero agradecer al Dr. Xavier Bornas por sus sugerencias, tiempo y por iniciarme en el análisis no-lineal.

En segundo lugar me gustaría agradecer a las Asociaciones de Fibromialgia de Palma, Inca y Felanitx por su enorme predisposición y compromiso constante con la investigación. Muy en especial a todos aquellos pacientes que han participado en estos estudios, abriéndome las puertas de sus vidas y ayudándome a entender mucho mejor esta patología. A todos ellos mi profundo respeto y reconocimiento.

También me gustaría agradecer al Programa Nacional de Formación de Profesorado Universitario (FPU) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España, por la financiación económica que me ha permitido realizar este proyecto.

Quiero agradecer a mis compañeros *Postdoc* Miguel Ángel Muñoz, Ignacio Cifre y Carolina Sitges, a los que el término “*Postdoc*” les ha costado ser el objetivo de gran parte de mis dudas y preguntas a lo largo de la realización de esta tesis. Gracias por haber sido en innumerables ocasiones profesores sin obligación y por compartir vuestra experiencia y conocimientos.

Muchísimas gracias a Alfonso Morillas por su consejo en cuestiones gráficas y por la elaboración de la portada de esta tesis.

Un gran GRACIAS a todos de mis compañeros de laboratorio, y al mismo tiempo amigos, Xisca Rosselló, Alfonso Morillas, Blanca Aguayo, María Balle, Ana Zamorano, Isis Costa, Joan Femenia, Mercedes Martínez, Massimo de Faveri, Noemí Sánchez, Ana Mantecón, Jacobo Picardo, Juan Gea, Inma Riquelme, Cesar Walteros y Mirna Frascarelli, por los innumerables buenos ratos así como el apoyo moral y “psicológico” brindado en los momentos en que esta labor se hace difícil. No puedo olvidar a otros muchos compañeros que han ido pasando por el laboratorio como Inma Tur, Georgina Palau, Leonardo Hess, así como los estudiantes colaboradores, Tricia Gallardo, Pascal-Maurice Aggensteiner y María del Diego.

También quiero agradecer a todo el personal del ZI de Mannheim y en especial a Sandra Kamping, Francesca Zidda, Pia Schnaider, Maike, Michael Brunner, Martin Löffler, y a la Dra. Herta Flor y el Dr. Niels Birbaumer, por permitirme ahondar en la resonancia magnética funcional, y por prestar los datos que constituyen el cuarto estudio de esta tesis doctoral. Gracias también por hacerme tan fácil la estancia en Alemania. Asimismo también quiero agradecer al Dr. Dante Chialvo, por sus visitas y buenos consejos.

Por último y más importante, quiero agradecer a mi familia y amigos. En especial, a mi madre, por ser mi maestra de vida y por su enorme dedicación y apoyo durante toda mi carrera educativa. Gracias por creer en mí en todo momento, por tu cariño y por tus frases de aliento cada vez que lo he necesitado. A mi padre, que espero se hubiera sentido orgulloso de mí. Quiero dar las gracias a mis hermanos Mari, Rafa y Kiko, por desdramatizar siempre las situaciones y por su apoyo y amor incondicional. Y por último, a todos mis sobrinos, Alejandro, Aaron, Isaac, Lucas, Izan, Nuria, Vicky y Sara por ser una fuente inagotable de alegría y cariño.

Ana María González Roldán
Universitat de les Illes Balears
Junio de 2013

Índice

Siglas, abreviaturas y símbolos	3
Resumen	5
<i>Abstract</i>	7
1. Introducción	8
1.1. Alteraciones en el sistema nociceptivo en pacientes con dolor crónico: evidencias de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central	10
1.2. Factores psicosociales implicados en la modulación del dolor	13
1.2.1. Factores afectivos y cognitivos	13
1.2.2. Factores sociales	16
1.3. Cambios en estado basal: <i>Resting state</i>	19
2. Objetivos generales de los estudios	21
3. Métodos	23
3.1. Métodos de registro y análisis	24
3.1.1. Medidas autoinformadas	24
3.1.2. Métodos de estudio de la actividad cerebral: EEG y RMf	25
3.1.3. Métodos de estudio del sistema nervioso periférico: Electromiografía y electrocardiografía	27
3.2. Métodos de estimulación	27
3. Publicaciones	29
3.1. Estudio 1: Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression	29
3.2. Estudio 2: Somatosensory activity modulation during observation of other's pain and touch	32
3.3. Estudio 3: Altered Psychophysiological Responses to the View of Others' Pain and Anger Faces in Fibromyalgia Patients	35
3.4. Estudio 4: Lack of control leads to enhanced activation of hippocampus and amygdala during pain anticipation in Fibromyalgia syndrome	38
3.5. Estudio 5: Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia	41

patients at rest	
3.6. Estudio 6: Disrupted Functional Connectivity of the Pain Network in Fibromyalgia	44
4. Discusión general y líneas futuras	46
4.1. Discusión general	46
4.2. Limitaciones y líneas futuras	49
4.3. Conclusiones finales	51
5. Referencias bibliográficas	56

Siglas, abreviaturas y símbolos

AAL	<i>Automatic Anatomical Labeling</i>
BA	<i>Brodman Area</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CESD	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CS	Control sano
DE	Desviación estándar
DMN	<i>Default Mode Network (DMN)</i>
DSM-IV	Siglas en inglés del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la APA
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalografía
EMG	Electromiografía
EOG	Electrooculograma
EROs	Siglas en inglés de Oscilación evento relacionada
FFT	Siglas en inglés de Transformada Rápida de Fourier
FIQ	Siglas en inglés del Cuestionario de Impacto en la Fibromialgia
FM	Fibromialgia
fMRI	Siglas en inglés de Resonancia Magnética Funcional
HR	<i>Heart rate</i>
Hz	Hertz
IAPS	Siglas en inglés del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas
IASP	<i>Association for the Study of Pain</i>
IRI	<i>Interpersonal Reactivity Index</i>
ISI	<i>The Institute for Scientific Information</i>
LPPs	Siglas en inglés de Potenciales Positivos de Larga Latencia
M1	Corteza Motora Primaria
MDE	<i>Major depressive episode</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
PANAS	<i>Positive and Negative Affect Schedule</i>
PES	Potencial evocado somatosensorial
PEV	Potencial evocado visual

PPI	Siglas en inglés de Análisis de Interacción Psicofisiológica
PRCS	<i>Pain Related Control Scale</i>
PRSS	<i>Pain-Related Self-Statements</i>
ROI	Siglas en inglés de región de interés
SAM	Self-Assessment Manikin
SI	Corteza Somatosensorial Primaria
SII	Corteza Somatosensorial Secundaria
sLORETA	Siglas en inglés Tomografía Electromagnética de Baja Resolución estandarizada
SNC	Sistema Nervioso Central
SnPM	<i>Statistical nonParametrical Mapping</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SS	<i>Severity scale</i>
STAI	<i>State - Trait Anxiety Inventory</i>
WHIMPY	<i>West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory</i>
WPI	<i>Widespread Pain Index</i>
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
Θ	Theta
μ	Micro
Ω	Ohmio

Resumen

El dolor crónico se considera un fenómeno complejo y subjetivo caracterizado por cambios plásticos en el sistema nociceptivo e hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, así como alteraciones afectivas y cognitivas. El objetivo principal de esta tesis fue examinar los cambios cerebrales que se producen como consecuencia de la manipulación de diferentes factores afectivos, cognitivos y sociales, así como el papel de estos factores en el mantenimiento y exacerbación del dolor crónico. Asimismo, se pretendió caracterizar el funcionamiento intrínseco cerebral de los pacientes con dolor crónico durante el estado de reposo. Para alcanzar estos objetivos se llevaron a cabo seis estudios. Los dos primeros exploraron en sujetos sanos la actividad eléctrica cerebral en respuesta a la visualización de estímulos relacionados con dolor en otros. El primer estudio reveló que las expresiones faciales de enfado desencadenaban respuestas cerebrales tempranas relacionadas con la amenaza, mientras que las expresiones faciales de dolor provocaban respuestas más tardías relacionadas con activación y empatía. El estudio 2 de mostró que la visualización de experiencias somatosensoriales en otros, tanto nociceptivas como no-nociceptivas, modulaba la propia actividad cerebral en la corteza somatosensorial. Los dos siguientes estudios examinaron las respuestas cerebrales a estímulos afectivos y cognitivos en pacientes con dolor crónico. El estudio 3 demostró que los pacientes con dolor crónico presentaban un incremento en la respuesta defensiva, tanto a nivel central como periférico, ante estímulos desagradables (expresiones faciales de dolor y enfado) y un déficit en el procesamiento de estímulos agradables (expresiones de felicidad). El estudio 4 mostró que la percepción de falta de control provocaba un incremento en la activación de regiones relacionadas con respuestas de ansiedad durante la anticipación del dolor en pacientes con dolor crónico, lo que a su vez influyó en la percepción del dolor posterior. Los últimos dos estudios se desarrollaron con el objetivo de examinar la dinámica cerebral de los pacientes con dolor crónico durante el estado de reposo. El estudio 5 reveló que durante el estado de reposo los pacientes presentaban alteraciones en la potencia de la banda delta y beta en regiones implicadas en el procesamiento del dolor. Por último, el estudio 6 de mostró que los pacientes con fibromialgia presentan un desequilibrio en la conectividad funcional entre regiones de la red de dolor. En particular, se encontró un incremento en la conectividad entre regiones pro-nociceptivas, así como una reducción en la conectividad entre áreas implicadas en la modulación inhibitoria del dolor. En

conclusión, la presente tesis doctoral avala con datos psicofisiológicos el papel clave de los aspectos afectivos, cognitivos y sociales en el mantenimiento y exacerbación de los síntomas de dolor crónico, señalando la importancia de estudiar el dolor desde una perspectiva biopsicosocial.

Abstract

Chronic pain is considered a complex and subjective phenomenon characterized by plastic changes in nociceptive system, hiperexcitability of the central nervous system and affective and cognitive disorders. The main objective of this thesis was to examine brain changes elicited by several affective, cognitive and social factors, as well as the role of these factors for the maintenance and exacerbation of chronic pain. Moreover, it also aimed to characterize the intrinsic brain functioning of chronic pain patients during resting state. To achieve these objectives, six studies were carried out. The first two studies explored brain activity elicited in response to the observation of pain-related stimuli in others. The study 1 showed that facial expressions of anger triggered early brain responses related to threat, while pain facial expressions evoked more delayed responses related to arousal reactions and empathy. The study 2 displayed that the observation of bodily, nociceptive and non-nociceptive, experiences in others modulated our own brain activity within the somatosensory cortices. The next two studies examined brain responses to affective and cognitive stimuli in patients with chronic pain. The study 3 demonstrated that chronic pain patients displayed an increased peripheral and central defensive response to unpleasant stimuli (facial expressions of pain and anger), as well as deficits in the processing of pleasant stimuli (expressions of happiness). The study 4 showed that lack of control induced an increase in the activation of regions involved in anxiety responses during anticipation of pain in chronic pain patients, which in turn may influence subsequent pain perception. The last two studies were developed to examine the brain architecture of chronic pain patients at rest. The study 5 showed that chronic pain patients presented alterations in delta and beta band power from brain regions involved in pain processing. Finally, the study 6 revealed that fibromyalgia patients displayed a substantial imbalance of the functional connectivity within the pain network. Particularly, strengthened connectivity of relevant brain regions involved in pain processing, as well as significantly reduced connectivity of areas involved in pain inhibitory modulation was found. In conclusion, the current PhD thesis supports with psychophysiological data the key role of the affective, cognitive and social aspects in the maintenance and exacerbation of chronic pain symptoms, pointing out the importance of studying pain from a biopsychosocial perspective.

1. Introducción

La *International Association for the Study of Pain (IASP)* (Merskey & Bogduk, 1994), define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño”. El dolor es, por tanto, un fenómeno multidimensional que está fuertemente influenciado por factores biopsicosociales.

En consonancia con esta definición, el dolor agudo se identifica con el síntoma propiamente dicho cuya finalidad sería actuar como aviso ante un daño potencial, favoreciendo así la integridad del organismo y su supervivencia. Por tanto, maximizar su percepción, así como aprender a predecirlo mediante experiencias previas, es un comportamiento adaptativo que ha debido ser preservado filogenéticamente ya desde estadios tempranos de la evolución (Williams, 2002). Sin embargo, para preservar esta función adaptativa el dolor debe ser de aparición repentina, transitorio y con una causa identificable. Se trata, por tanto, de una respuesta característica ante una lesión corporal que durará entre unos días y varias semanas hasta que dicho daño haya sido reparado. Tras esta fase inicial, el dolor pierde su finalidad y se convierte en un síndrome crónico, convirtiéndose en una enfermedad en sí misma. La cuestión clave para comprender el dolor crónico parece, por tanto, no ser solo cuál es el factor responsable que lo desencadenó, sino qué mecanismos pudieron favorecer su cronificación y su persistencia en el tiempo una vez instaurado.

Asimismo, resulta de primordial importancia determinar cuáles son los factores de vulnerabilidad y cronificación del dolor. Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta el impacto personal y económico que supone el dolor crónico. En este sentido, las encuestas más recientes señalan que el dolor crónico afectaría a un 19 % de los europeos y supondría un coste de alrededor de 300 billones de euros anuales (*European Consensus Report*, 2012).

En cuanto a los mecanismos que podrían contribuir al origen y mantenimiento del dolor crónico, se incluyen alteraciones en la función autonómica (Martinez-Lavin & Vargas, 2009), anormalidades del eje hipotalámico-pituitario adrenal (McEwen & Kalia, 2010), pérdida de sustancia gris (Apkarian et al., 2004), e inflamación neurogénica (activación de la glía) (DeLeo & Yeziarski, 2001). En particular, la evidencia empírica

actual apunta claramente a la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) como principal mecanismo en el origen y mantenimiento del dolor crónico, siendo responsable del aumento generalizado de la sensibilidad a los estímulos nociceptivos observados en estos pacientes (Ambrose et al., 2012, Gracely & Ambrose, 2011, Gracely et al., 2002). Avalando esta hipótesis, se ha observado que los diferentes síndromes de dolor crónico comparten una base común en la que la percepción del dolor, así como las respuestas corticales y subcorticales a los estímulos nociceptivos están exagerados. En comparación con los sujetos sanos, los pacientes con dolor crónico presentarían actividad anormal en un conjunto de áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento del dolor (la denominada red del dolor), tanto en respuesta a estimulación dolorosa como durante el reposo (Gracely et al., 2002, Napadow et al., 2010). Asimismo, se ha sugerido que factores psicológicos como el catastrofismo, la evitación, la ansiedad/miedo ante el dolor y el conjunto de alteraciones afectivas y cognitivas que presentan los pacientes con dolor crónico podrían jugar un rol importante en la amplificación del dolor (Vlaeyen & Linton, 2000, Gracely et al., 2004). De este modo, se ha observado que el funcionamiento psicosocial correlaciona con la activación neural (e.g., Seminowicz & Davis, 2007, Ploghaus et al., 2003, Gracely et al., 2004, Montoya et al., 2004, Montoya et al., 2005a). En definitiva, el dolor crónico se consideraría un fenómeno complejo y subjetivo caracterizado por cambios plásticos en el sistema nociceptivo, así como alteraciones afectivas y cognitivas. Un caso representativo de dolor crónico es el síndrome de la fibromialgia, caracterizado por la presencia de dolor generalizado difuso, fatiga, alteraciones del sueño y síntomas afectivos y cognitivos (Wolfe et al., 1990).

En consonancia con la actual concepción del dolor, el objetivo principal de la presente tesis doctoral fue examinar el procesamiento cerebral de estímulos afectivos, cognitivos y sociales en pacientes con dolor crónico, así como el papel de estos factores en el mantenimiento y exacerbación del dolor. Asimismo también pretende analizar nuevos parámetros de la actividad cerebral que permitan caracterizar el funcionamiento neuronal de los pacientes con dolor crónico durante el estado de reposo. Este trabajo se enmarca en la línea de investigación sobre dolor crónico y actividad cerebral que se lleva a cabo en el Grupo de Investigación en Neurodinámica y Psicología Clínica del Instituto Universitario de Investigación en ciencias de la salud (IUNICS), de la

Universidad de las Islas Baleares (UIB) (proyectos de investigación BSO2001-0693, SEJ2004-01332, SEJ2007-62312, PSI2010-19372).

A continuación se realizará una breve descripción de los principales hallazgos realizados en el campo del dolor, haciendo especial énfasis en el procesamiento cerebral tanto en respuesta a estimulación dolorosa como en reposo así como sobre su posible modulación por factores afectivos, cognitivos y sociales.

1.1. Alteraciones en el sistema nociceptivo en pacientes con dolor crónico: evidencias de hiperexcitabilidad del sistema nervioso central

En el procesamiento normal del dolor, los estímulos nociceptivos son captados por los nociceptores somáticos y viscerales, y transmitidos hacia el asta dorsal de la médula espinal mediante las fibras aferentes primarias. Desde allí la información somatosensorial es transmitida hasta el encéfalo mediante las vías de proyección ascendentes (principalmente los sistemas de columna dorsal/léminisco medial y anterolateral) donde es integrada en centros superiores (Sánchez-Montero, 1994). En este nivel, las investigaciones sobre el dolor con técnicas de neuroimagen han desvelado la existencia de una red de áreas cerebrales implicadas en diferentes dimensiones de la percepción del dolor conocida como “red del dolor”. Esta red integra la vía lateral y medial del sistema nociceptivo. La vía lateral procesa el componente sensorial discriminativo del dolor y está compuesta por la corteza somatosensorial primaria y secundaria (SI y SII), el tálamo y la ínsula posterior; mientras que la vía medial procesa la dimensión afectivo-cognitivo-evaluativa y está compuesta por la corteza cingulada anterior, el tálamo y la corteza prefrontal (Tracey & Mantyh, 2007). Otras regiones como los ganglios basales, el cerebelo, la amígdala, el hipocampo y áreas de las cortezas temporo-parietales pueden también activarse en función de circunstancias concretas que rodean la percepción del dolor. Sin embargo, a pesar de que esta red está indudablemente activa durante el procesamiento del dolor agudo en controles sanos, su supuesta especificidad para el procesamiento de estímulos nociceptivos está siendo cuestionada en la actualidad por numerosos autores (para una revisión véase Iannetti & Mouraux, 2010). En este sentido, se está produciendo una reconceptualización de la red de dolor como una red multimodal dedicada a la detección de estímulos salientes que jugaría un rol clave en la detección de amenazas potenciales para el cuerpo (Legrain et al., 2011, Borsook et al., 2013). Legrain y

colaboradores (2009) se basan en tres grupos de datos para avalar este cambio: 1) la intensidad del dolor puede ser disociada de la magnitud de la activación de la red de dolor, 2) las respuestas de la red de dolor están fuertemente influenciadas por el contexto en el que aparece el estímulo nociceptivo, y 3) las regiones que configuran la red de dolor pueden ser activadas por estímulos no nociceptivos.

Por otra parte, el organismo cuenta con un sistema endógeno de regulación del dolor. Desde el punto de vista anatómico, el sistema descendente incluye áreas como la amígdala, el hipocampo, la corteza cingulada anterior (en su sección rostral), la sustancia gris periacueductal y algunos núcleos de la médula ventromedial rostral. En este sistema, la sustancia gris periacueductal recibe proyecciones de la corteza prefrontal y del sistema límbico (entre otros) permitiendo así la modulación del dolor, por ejemplo durante la distracción o la analgesia por placebo o por estrés (Tracey & Mantyh, 2007).

Se ha observado que los pacientes con dolor crónico presentan alteraciones en el funcionamiento tanto de las vías ascendentes como descendentes del dolor, dando lugar a una amplificación central de las señales nociceptivas (Williams & Gracely, 2006, Williams & Clauw, 2009). El principal hallazgo que avala esta suposición es que se ha observado que los pacientes con dolor crónico, presentan una reducción generalizada de los umbrales nociceptivos (alodinia) ante diversos estímulos sensoriales incluyendo estímulos térmicos (calor/frío), eléctricos y de presión (Martínez-Jauand et al., 2013). Los fenómenos de sumación temporal e hiperalgesia que caracterizan a los trastornos con dolor crónico también van en esta dirección (Staud et al., 2008). Estas alteraciones en el funcionamiento del SNC se han corroborado mediante técnicas de neuroimagen (Gracely et al., 2002, Cook et al., 2004). Quizás la muestra más evidente de estas alteraciones en el dolor crónico, la constituye el estudio de Gracely y colaboradores (2002) con pacientes con fibromialgia. En dicho estudio, se demostró que aunque las regiones cerebrales activadas por el estímulo nociceptivo fueron las mismas en pacientes con fibromialgia y en controles, los grupos difirieron en la cantidad de estímulo (intensidad) que necesitaban para activar la red de dolor. En concreto los pacientes con fibromialgia necesitaban menos de la mitad de intensidad que los controles para mostrar la misma respuesta cerebral. Sin embargo, cuando se igualaba la intensidad subjetiva de dolor en pacientes y controles, la diferencia en la actividad

cerebral entre ambos grupos era mínima o inexistente. Estos resultados se han replicado en múltiples muestras de dolor crónico incluyendo pacientes con dolor crónico de espalda (Baliki et al., 2010) y fibromialgia (Gracely et al., 2002, Cook et al., 2004, Burgmer et al., 2011). Por tanto estos datos parecen indicar que las alteraciones descritas en el funcionamiento de la red del dolor ante estimulación dolorosa en pacientes con dolor crónico son consecuencia de la alodinia e hiperalgesia que les caracteriza.

Además parece ser que los pacientes con dolor crónico presentan una actividad cerebral diferente durante el dolor espontáneo a la hallada en paradigmas con estimulación dolorosa. De este modo, se ha observado que en pacientes con dolor crónico de espalda, el dolor espontáneo sostenido de alta intensidad se encuentra asociado a un incremento en la actividad de áreas implicadas en la emoción, cognición y motivación (corteza prefrontal medial, corteza cingulada anterior, tálamo posterior, estriado ventral y amígdala) y sólo cuando se producen cambios en la intensidad del dolor se activan también regiones típicas del dolor agudo (SI, SII, ínsula, cerebelo) (Baliki et al., 2006).

Por otra parte, se ha observado que los pacientes con dolor crónico presentan una reducción en el control inhibitorio difuso nocivo así como menor activación de regiones implicadas en la inhibición del dolor ante estímulos dolorosos (Jensen et al., 2009, Julien et al., 2005). Por lo que, además de la hiperexcitabilidad de los sistemas pronociceptivos, los pacientes con dolor crónico también parecen presentar alteraciones en los mecanismos regulatorios del dolor.

También se han descrito cambios estructurales en el cerebro de los pacientes con dolor crónico. En primer lugar, el dolor crónico se ha asociado a reducciones tanto en el volumen global de materia gris (Kuchinad et al., 2007), como en regiones cerebrales concretas tales como la amígdala, corteza cingulada, hipocampo/parahipocampo y corteza prefrontal (Burgmer et al., 2009, Lutz et al., 2008, Valet et al., 2009). Asimismo, se han observado cambios en la sustancia blanca (degeneración axonal) asociados a múltiples factores tales como la severidad de la enfermedad, la intensidad del dolor o el locus de control externo (Lutz et al., 2008, Sundgren et al., 2007).

En conclusión, la red del dolor implica un conjunto de áreas implicadas tanto en la modulación ascendente como descendente del dolor, donde los factores psicosociales influyen en las señales, facilitatorias o inhibitorias, que se envían de vuelta a la medula espinal para producir un aumento o una reducción de la nocicepción. Los hallazgos recientes indican una contribución principal del SNC en el dolor crónico, que sería independiente del *input* nociceptivo periférico. En este sentido Apkarian y colaboradores (2009) proponen un modelo del dolor crónico en el que la transición del dolor agudo al crónico conllevaría una reorganización cortical de las vías sensoriales y afectivas del dolor. De esta manera, habría una transición temporal desde la experiencia centrada en los aspectos sensoriales en el dolor agudo, a una más centrada en los aspectos afectivos en el dolor crónico. Durante esta transición temporal, la saliencia del dolor pasaría de ser conceptualizada como una amenaza externa a un estado de enfermedad interno en el que la evaluación de la amenaza y la memoria/aprendizaje del dolor modularían directamente el grado en que cada vía (sensorial/afectiva) es activada. En concordancia con este modelo, en la actualidad hay un consenso general acerca de que el dolor crónico involucra alteraciones en los sistemas cerebrales que regulan la atención, la emoción, motivación y memoria, además de producir cambios en los aspectos sensoriales-discriminativos asociados con la corteza somatosensorial (Borsook et al., 2010).

1.2 Factores psicosociales implicados en la modulación del dolor

1.2.1 Factores afectivos y cognitivos

Diversos factores cognitivos y afectivos se han involucrado en la amplificación y cronificación del dolor (Tracey & Mantyh, 2007, Apkarian et al., 2005, Wiech et al., 2008). Así, por ejemplo, se ha demostrado que el modo en que interpretamos un estímulo (factor cognitivo) es capaz de modificar la propia experiencia dolorosa, bien incrementando o bien disminuyendo el dolor (Atlas et al., 2010). En el mismo sentido, se ha demostrado que la presentación de imágenes desagradables incrementa el reflejo nociceptivo de flexión y el dolor asociado a éste (Rhudy et al., 2005). Estos resultados concuerdan plenamente con la teoría del *priming* motivacional de las emociones (Lang, 1995), según la cual el estado emocional del organismo modifica la respuesta del mismo ante los estímulos emocionales mediante la activación de los sistemas motivacionales

defensivo y apetitivo. De este modo, las respuestas desencadenadas por un estímulo aversivo estarían facilitadas en un contexto de estado emocional negativo, e inhibidas en un contexto emocional positivo. Dado el carácter aversivo que conlleva el dolor, esta teoría permite realizar predicciones sobre la influencia de las variables emocionales en el procesamiento del dolor. Así, por ejemplo, es previsible que las emociones positivas disminuyan la percepción de dolor, mientras que las emociones negativas lo incrementen (Rhudy et al., 2005). En definitiva, la teoría del *priming* motivacional de las emociones proporciona un soporte teórico para el estudio en detalle de los efectos de la emoción y la cognición en el procesamiento del dolor.

Sin duda, el paciente de dolor crónico se encuentra en un contexto emocional negativo, provocado por el impacto del dolor sostenido, así como por el impacto personal, familiar, social y laboral que conlleva. De hecho, numerosos estudios han encontrado mayores puntuaciones en escalas de depresión, ansiedad o tendencia a catastrofizar en pacientes con dolor crónico que en sujetos sanos (Montoya et al., 2005a, Staud et al., 2003, Geisser et al., 2003). Por tanto, de acuerdo con la teoría del *priming* motivacional es muy probable que este contexto emocional negativo lleve a una facilitación en el procesamiento de estímulos aversivos y a una inhibición en el procesamiento de estímulos positivos sostenida en pacientes con dolor (Gerdes et al., 2012). Por otro lado, este sesgo cognitivo hacia los estímulos negativos llevaría a una mayor percepción del dolor, retroalimentando a su vez la afectividad negativa e instaurando un círculo vicioso donde el dolor se convertiría en una afección crónica. En concordancia con esta hipótesis, se ha observado que los potenciales evocados por estímulos no dolorosos en pacientes con dolor crónico se encuentran especialmente alterados cuando las señales somáticas se producen en un contexto estimular aversivo (Montoya et al., 2005a). No obstante, aún existe cierta controversia sobre si el dolor alteraría también la manera de procesar estímulos de valencia positiva o no (Bartley et al., 2009, van Middendorp et al., 2008).

Por otra parte, también se ha demostrado que los pacientes con dolor crónico se caracterizan por un patrón de procesamiento selectivo de la información relacionada con el dolor y que, además, este procesamiento selectivo se encuentra reflejado en latencias tempranas de los potenciales evocados (Montoya et al., 2005b, Flor et al., 1997, Larbig et al., 1996). El dolor aumenta al dirigir la atención hacia el estímulo doloroso, mientras

que disminuye cuando se distrae la atención (Wiech et al., 2008). Según diversas investigaciones, este efecto estaría mediado parcialmente por la activación del sistema modulador descendente, que actuaría sobre el asta dorsal de la médula espinal (Tracey & Mantyh, 2007, Wiech et al., 2008). En base a estos datos, se ha propuesto que los sesgos atencionales en pacientes con dolor crónico dirigen el foco atencional de manera selectiva hacia los estímulos relacionados con el dolor y que, por tanto, aumentan la percepción del mismo (Montoya et al., 2005b). Sin embargo, aún no está claro si los pacientes con dolor crónico presentan un sesgo selectivo hacia el dolor o si este sesgo está, en realidad, generalizado a cualquier estímulo amenazante.

La cantidad de atención prestada a un estímulo como el dolor también va a depender de factores cognitivos complejos, tales como el pensamiento catastrofista, las expectativas y la reevaluación del estímulo (Williams & Clauw, 2009, Wiech et al., 2008). De este modo, algunos autores apuntan que las cogniciones sobre el dolor son capaces de explicar el 40 % de la varianza del estado funcional de los pacientes con dolor crónico y alrededor del 30% de sus síntomas afectivos (Turk et al., 2008). Burton y colaboradores (1995), observaron que el catastrofismo por sí sólo daba cuenta del 47 % de la varianza al predecir el desarrollo de dolor crónico desde un episodio de dolor agudo. En consonancia con esta línea, se ha demostrado recientemente que los pacientes con fibromialgia presentan una correlación positiva entre las puntuaciones en catastrofismo y la activación de áreas cerebrales implicadas en la anticipación del dolor (corteza frontal medial, cerebelo), la atención hacia el dolor (corteza cingulada anterior dorsal, corteza prefrontal dorsolateral), los componentes emocionales relacionados con el dolor (*claustrum*, estrechamente interconectado con la amígdala) y el control motor (Gracely et al., 2004). Es probable que el catastrofismo influya en la experiencia dolorosa al dirigir el foco atencional hacia los eventos dolorosos y provocando una evaluación del estímulo como más dañino y amenazante (Williams & Clauw, 2009).

Otro factor que se ha relacionado con la modulación del dolor es el locus de control. Los estudios de laboratorio con sujetos sanos han demostrado que la incontrolabilidad del dolor lleva a una mayor percepción del dolor y a una mayor activación cerebral en regiones relacionadas con el procesamiento afectivo y cognitivo del dolor (Salomons et al., 2004). El locus de control externo se suele asociar con un estado afectivo negativo y mayor incapacidad funcional (Flor & Turk, 1988). En este

sentido, los pacientes con dolor crónico presentan un locus de control externo ante el dolor, lo que se ha asociado al uso de estrategias de afrontamiento pasivas ante el mismo y a una peor adaptación al dolor crónico (Flor & Turk, 1988, Pastor et al., 1993, Gustafsson & Gaston-Johansson, 1996).

Por último, es necesario recordar que el sistema de regulación del dolor se encuentra a cargo fundamentalmente de sustancias como los opiáceos endógenos y las monoaminas, como la serotonina que son también el sustrato neuroquímico de las emociones (Vallejo, 2000). No es de extrañar entonces que los desórdenes psiquiátricos como la depresión y los trastornos de ansiedad coexistan frecuentemente con el dolor crónico y puedan impactar negativamente en el mismo (Williams & Gracely, 2006). Sin embargo, la relación exacta entre depresión y dolor es desconocida, con un debate sobre si una condición lleva a la otra o si existe una causa de vulnerabilidad común.

Todos e stos resultados parecen indicar que las alteraciones emocionales y sesgos cognitivos que caracterizan a los pacientes con dolor crónico podrían estar provocando un aumento de la percepción del dolor en su vida diaria. Sin embargo, la posible implicación de los factores afectivos y cognitivos en la amplificación central que sufren los pacientes con dolor crónico y, particularmente, los correlatos neurales de dicha modulación siguen siendo objeto de investigación.

1.2.2. Factores sociales

Desde una perspectiva evolucionista, la comunicación del dolor (por ejemplo, mediante la expresión facial) podría cumplir un papel fundamental en la supervivencia del propio sujeto y del resto de observadores, al actuar como señal de alarma ante una amenaza inmediata y provocar a su vez, respuestas de ayuda y empatía por parte de los mismos (Williams, 2002). Sin embargo, esta clara ventaja evolutiva que supone la expresión facial o cualquier otro modo de comunicación del dolor agudo, puede al igual que ocurre en el resto de respuestas del sistema nociceptivo, perder su funcionalidad en el caso del dolor crónico.

La mayoría de los comportamientos de los pacientes con dolor se dan en un contexto social donde las respuestas de otros pueden jugar un rol importante en el sufrimiento experimentado por el paciente, así como en las estrategias de afrontamiento

ante el dolor desarrolladas por los mismos (McCracken, 2005). De este modo, los tratamientos del dolor crónico basados en el condicionamiento operante focalizan sus esfuerzos en identificar los reforzadores y castigos asociados al comportamiento de dolor. Algunos autores proponen que el apoyo social actuaría como un reforzador de las conductas de dolor contribuyendo así al mantenimiento del mismo en el tiempo (Jensen et al., 2011). Sin embargo, se ha demostrado que la presencia de una persona significativa para el paciente provoca reducciones significativas en la percepción del dolor y cambios en la actividad cerebral (Montoya et al., 2004).

Por otra parte, algunos autores han planteado que es posible que las consecuencias negativas de expresar el dolor contrarresten los beneficios que ofrece el apoyo social (Salomons et al., 2008). Esto es así porque en sujetos sanos se ha demostrado que en ausencia de contingencias externas, expresar facialmente el dolor de manera voluntaria incrementa la aversividad (desagrado) producida por estimulación térmica nociceptiva (Salomons et al., 2008). Desde una perspectiva clínica, estos resultados sugieren que exagerar voluntariamente los comportamientos de dolor podría suponer una estrategia de afrontamiento desadaptativa (independientemente de las respuestas positivas o negativas emitidas por el observador) al agravar la experiencia dolorosa.

Estos resultados plantean la cuestión de cuáles son los mecanismos mediante los cuales expresar facialmente el dolor afecta al procesamiento cerebral y a la experiencia subjetiva de dolor. En este sentido, algunos autores proponen que la modificación voluntaria de las expresiones faciales puede alterar el funcionamiento del sistema nervioso de una manera consistente con la valencia emocional de esas expresiones (Coan & Allen, 2003, Dimberg & Söderkvist, 2011).

Hay evidencia suficiente para afirmar que parte del circuito cerebral implicado en el procesamiento del dolor puede ser también reclutado para el procesamiento de experiencias sociales y emocionales como el rechazo social (Eisenberger, 2012) o el sufrimiento de otra persona (Jackson et al., 2006). Se ha demostrado que observar expresiones faciales de dolor en otras personas involucra las mismas regiones cerebrales que intervienen en el procesamiento del dolor en primera persona, reflejando una respuesta empática (Saarela et al., 2007, Simon et al., 2006). Además, la visión de

experiencias nociceptivas en otros puede también modificar nuestra propia experiencia y respuestas al dolor. Este concepto ha sido definido como “facilitación vicaria de la nocicepción” (Mailhot et al., 2012). Así por ejemplo, se ha constatado que la visualización de dolor en otros provoca un aumento en la amplitud del reflejo nociceptivo de flexión, la respuesta del músculo corrugador ante el dolor y la evaluación de los estímulos nocivos como más desagradables (Mailhot et al., 2012). En estudios con animales, se ha observado que los individuos mostraban más respuestas de dolor cuando eran expuestos a estímulos dolorosos junto a compañeros de jaula que cuando eran expuestos con individuos desconocidos (Langford et al., 2006). Además, la observación de compañeros de jaula sufriendo dolor produjo una hiperalgesia térmica similar a la producida por un estímulo doloroso en el propio cuerpo (inyección de ácido acético en el abdomen). En base a todos estos resultados, se ha propuesto que el mecanismo subyacente a estos fenómenos podría ser la activación vicaria de procesos neuronales relacionados con el dolor y el *priming* de las respuestas protectoras correspondientes.

En este contexto, el fenómeno de la sinestesia al dolor o al tacto (es decir, experimentar dolor o tacto al verlo en otra persona y en ausencia de estimulación propia) observado tanto en personas sanas como pacientes con dolor crónico puede contribuir a entender el papel que desempeñan los factores sociales en el procesamiento del dolor (Blakemore et al., 2005, Fitzgibbon et al., 2010). Así, por ejemplo, se ha demostrado que la observación de la condición de dolor en otras personas provoca un aumento significativo del componente P50, mientras que la observación de un estímulo táctil lo reduce (Bufalari et al., 2007).

En definitiva, la experiencia somatosensorial propia y la empatía hacia experiencias somatosensoriales ajenas son fenómenos que parecen estar estrechamente ligados. El estudio de los correlatos cerebrales de estos fenómenos resulta especialmente interesante en el caso de pacientes con dolor crónico, donde los mecanismos de amplificación central podrían provocar una respuesta anormal no sólo durante la percepción del dolor propio, sino durante la visualización del dolor en otros (Fitzgibbon et al., 2010). En este sentido, es probable que los pacientes con dolor crónico muestren también una respuesta anormal ante el dolor en otros, en base a su prolongada exposición al dolor. El estudio del procesamiento del dolor en otros puede revelar

importantes aspectos del funcionamiento del sistema nociceptivo y, por ende, contribuir al entendimiento del dolor crónico. Asimismo, destaca la importancia de la creación de paradigmas experimentales que puedan ser aplicados en pacientes con dolor.

1.3. Cambios en estado basal: *Resting state*

La mayoría de las conclusiones sobre la dinámica cerebral en el dolor crónico se han generado a partir de investigaciones en las que se aplicaba estimulación dolorosa. Esto es así porque, al contrario que el dolor agudo, el dolor clínico (e.g., el dolor endógeno que pueda sentir un paciente con dolor crónico de espalda) es difícil de producir en un entorno experimental. En este sentido, el estudio de la conectividad funcional en reposo (o *resting state*) en pacientes con dolor crónico resulta de especial interés al permitir delimitar redes cerebrales que trabajan juntas y delinear así los posibles correlatos neuronales relacionados con el dolor espontáneo. El estudio de la conectividad funcional entre las regiones de la red de dolor durante el reposo podría brindar información muy relevante sobre la dinámica de dicha red en ausencia de estimulación dolorosa.

El estado de reposo se define operativamente cómo aquel estado del cerebro en el que el sujeto está despierto y no se le está demandando ninguna actividad sensorial, motora o intelectual (Apkarian et al., 2009). En este sentido, se ha pasado de considerar la actividad cerebral durante el reposo como una mera línea base que sustraer durante la realización de una tarea, a considerarse un reflejo de la actividad cerebral endógena que serviría como base para el procesamiento estimular posterior (Raichle & Snyder, 2007, Kong et al., 2013). De este modo se ha comprobado que la actividad cerebral durante el reposo, no sólo no es aleatoria, sino que está sincronizada y organizada en una serie de redes funcionales, constituyendo la arquitectura funcional intrínseca del cerebro humano (Fox & Raichle, 2007).

Bajo este prisma, durante la última década ha crecido el interés por el estudio del funcionamiento intrínseco cerebral y se han realizado estudios de *resting state* en diversas poblaciones de dolor crónico. Existe un relativo consenso en que el dolor crónico perturbaría la *default mode network* (DMN) del cerebro, un grupo de estructuras que se cree que mantendría el estado normal de reposo cerebral e implicaría principalmente a la corteza prefrontal medial, corteza cingulada posterior, cortezas

parietales y temporales (Napadow et al., 2010, Baliki et al., 2008, Loggia et al., 2013). Así, varios laboratorios han encontrado que la conectividad funcional entre la ínsula y la DMN se encuentra aumentada en varias condiciones clínicas de dolor, incluyendo dolor crónico de espalda, fibromialgia o neuropatía diabética (Baliki et al., 2008, Loggia et al., 2013, Cauda et al., 2009). Además estos estudios indican que el dolor alteraría la DMN mediante el input nociceptivo exagerado de la ínsula. También se han encontrado alteraciones en otras redes tales como la red de “saliencia fronto-insular” o la red de atención ejecutiva (Napadow et al., 2010, Malinen et al., 2010).

Por otro lado, es necesario mencionar que la baja resolución temporal de la resonancia magnética funcional (fMRI, del inglés *Functional Magnetic Resonance Imaging*) cobra especial importancia cuando se pretende estudiar el cerebro como una red dinámica. En este sentido, la electroencefalografía (EEG) puede ser una herramienta altamente eficaz para capturar estos cambios dinámicos y ayudar a entender la percepción del dolor crónico (Apkarian & Chialvo, 2006). Sin embargo, los estudios electroencefalográficos realizados en poblaciones con dolor crónico durante el estado de reposo son escasos y no existe consenso en los resultados. Así por ejemplo, mientras que algunos estudios han mostrado que los pacientes con dolor neuropático mostrarían una ritmicidad del EEG disminuida durante el reposo (aumento de delta, theta y alfa) otros muestran un incremento en la misma (aumento de theta y beta) (Sarnthein et al., 2006, Olesen et al., 2011). Además el desconocimiento de las fuentes neurales de las diferencias observadas dificulta su interpretación. El análisis de la densidad espectral en combinación con métodos de localización de fuentes neurales puede mejorar la comprensión de este tipo de estudios y su comparación con los resultados obtenidos mediante técnicas de neuroimagen.

2. Objetivos generales de los estudios

A lo largo de la introducción teórica se ha intentado dar una visión general de los datos que justifican el estudio de la actividad del SNC en pacientes con dolor crónico y de los aspectos que podrían influir en la percepción del dolor. Paralelamente, se han ido planteando diferentes cuestiones en las que la literatura existente en estos momentos aún no ha dado respuesta o lo ha hecho de forma parcial o inconsistente. En un intento de aportar nueva información respecto a estas cuestiones, se han planteado 6 estudios con el objetivo de examinar los aspectos afectivos, cognitivos y sociales que podrían estar influyendo en el mantenimiento del dolor, así como para profundizar en el conocimiento de la dinámica cerebral en estado de reposo en pacientes con dolor crónico. Sus objetivos principales fueron:

Objetivo 1. Examinar la dinámica cerebral asociada al procesamiento de estímulos sociales y afectivos relacionados con el dolor, así como su influencia en la experiencia somatosensorial propia en participantes sanos. Para ello, se plantearon dos sub-objetivos concretos:

a. Corroborar la especificidad de los potenciales evocados visuales (PEVs) elicitados por la expresión facial de dolor en comparación con las de enfado y cómo estos se ven modulados por la presentación de distintos niveles de intensidad emocional en la expresión facial (estudio 1).

b. Examinar la modulación de la actividad somatosensorial propia durante la observación de experiencias táctiles y dolorosas en otros (estudio 2).

Objetivo 2. Estudiar el funcionamiento cerebral asociado a factores afectivos y cognitivos en pacientes con dolor crónico y su influencia en la percepción del dolor.

a. Se pretende corroborar si los pacientes con dolor crónico presentan un patrón temporal de actividad cerebral alterado ante estímulos emocionales, tanto de valencia positiva como negativa, y analizar las posibles diferencias entre este grupo y los sujetos sanos. A su vez, se evaluará si los pacientes con dolor crónico llevan a cabo una codificación y procesamiento de rostros de dolor sesgada en comparación con los controles sanos (estudio 3).

b. Estudiar la influencia de la percepción de control y la expectativa de dolor en la actividad metabólica cerebral (fMRI) durante la anticipación y procesamiento de estímulos dolorosos en pacientes con dolor crónico (estudio 4).

Objetivo 3. Examinar la dinámica temporal y espacial del funcionamiento intrínseco cerebral en pacientes con dolor crónico.

a. Examinar los patrones de potencia y coherencia espectral, así como localizar las fuentes neurales de la señal electroencefalográfica durante el estado de reposo (estudio 5).

b. Examinar la conectividad funcional entre las regiones de la red de dolor en ausencia de estimulación dolorosa exógena, mediante el análisis de las fluctuaciones de baja frecuencia de la señal BOLD (*blood oxygen level dependent*) durante el estado de reposo (estudio 6).

3. Métodos

Como muestra de pacientes con dolor crónico se utilizaron pacientes diagnosticados con síndrome de fibromialgia de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe et al., 1990). En el caso de los participantes control, ninguno presentaba historia previa de dolor crónico. La siguiente tabla resume la muestra y metodología experimental utilizada en cada uno de los estudios.

Estudio	Tamaño muestral (n), grupo*, Edad \pm DE	Paradigma experimental	Medida Técnica	Tipo de análisis	Parámetros generales Componente, ventana temporal, referencia
1	n= 20 CS (20.7 \pm 2.1)	Presentación de imágenes afectivas (expresiones faciales de enfado, dolor y neutras) con diferentes grados de intensidad (alta, media, baja). Valoración de la valencia y la activación provocada por cada imagen.	Central EEG	PEVs EROS*	Segmentación: -100 a 1000 ms P200 (200-250 ms, Oz). (LPP*, 350-550 ms) δ , θ , α , β Segmentación: -1000 a 2000ms Wavelet Morlet (7 ciclos)
2	n=20 CS (20.6 \pm 1.9)	Estimulación neumática no dolorosa en el dedo índice durante la visualización de videos mostrando una mano pinchada por una aguja (dolor), un isótopo (tacto) o en reposo. Perspectiva egocéntrica.	Central EEG	PESs*	Segmentación: -100 a 500 ms P50 (40-75 ms) N80 (65-105 ms)
3	n= 20 FM (53.4 \pm 8.1) n= 20 CS (52.7 \pm 9.9)	Visualización pasiva de expresiones faciales afectivas (enfado, dolor, felicidad) y neutras. Presentación en bloques de 12 segundos de duración.	Central EEG Periférica ECG* Periférica EMG*	PEVs EROS* Tasa cardíaca Actividad Corrugador	Segmentación: -100 a 1000 ms N170 (150-200 ms, P8) N100 (50-150 ms, Fz.) Amplitud media (200-300 ms) δ , θ , α , β Segmentación: -1000- 2000 ms Wavelet Morlet (7 ciclos) 2 rangos temporales (0-3 s y 3-6 s) 2 rangos temporales (0-500 y 500-1000 ms)
4	n= 15 FM (52.1 \pm 7.1) n=15 CS (52.7 \pm 6.2)	Presentación de pistas indicativas de la intensidad del dolor (alta vs. baja), variando en función o del desempeño del sujeto en una tarea de tiempo de reacción (control) o, por el contrario, de una secuencia aleatoria controlada por el ordenador (falta de control). Estimulación láser dolorosa	Central fMRI	Activación Conectividad funcional	Análisis de regiones de interés (ROIs) Análisis de Interacción Psicofisiológica Análisis de regresión simple
5	20 FM (53.3 \pm 8.1) 20 CS (52.6 \pm 10.3)	Estado de reposo (5 minutos con ojos cerrados).	Central EEG	Localización de fuentes Coherencia	δ , θ , α , β -1, β -2, β -3 Segmentación: 1024 ms sLORETA δ , θ , α , β -1, β -2, β -3. Inter e Intra-hemisférica
6	9 FM (52.3 \pm 8.9) 11 CS (49.0 \pm 12.1)	Estado de reposo (10 minutos con ojos cerrados).	Central fMRI	Conectividad funcional	Fluctuaciones de frecuencia < 0.1 Hz Extracción y correlación de las series temporales de las ROIs

*CS= control; FM=Fibromialgia; DE= desviación estándar; PESs= Potenciales evocados somatosensoriales; EROS= *event-related oscillations*; ECG= electrocardiograma; EMG= electromiograma; LPPs = *Late positive potentials*; δ -Delta (2-4 Hz); θ -Theta (4-8 Hz); α -Alfa (8-12 Hz); β -Beta (13-30 Hz); Beta 1 (12-16 Hz); Beta 2 (16-23 Hz); Beta 3 (23-30 Hz);.

Todos los estudios fueron aprobados por el comité ético de Investigación Clínica de las Islas Baleares, a excepción del estudio 4 que se llevó a cabo en la Facultad de

Medicina de Mannheim de la Universidad de Heidelberg (Alemania), por lo que fue aprobado por el comité ético de dicha universidad.

Tal y como muestra la tabla anterior las herramientas utilizadas para llevar a cabo las investigaciones incluyeron el registro de la actividad cerebral (mediante fMRI o EEG), el registro de medidas periféricas (ECG y EMG) así como diferentes instrumentos para realizar una evaluación de las características afectivas de los participantes, y de los factores biopsicosociales relacionados con el mantenimiento del dolor. A continuación, se realiza un breve explicación de cada uno de ellos.

3.1. Métodos de registro y análisis

3.1.1. Medidas autoinformadas

En todos los estudios se entrevistó a los participantes con el objetivo de caracterizar la muestra y evaluar las características del dolor en los pacientes con dolor crónico. En la siguiente tabla se exponen las medidas autoinformadas utilizadas en cada estudio.

Autores	Instrumentos	Subescalas	Estudios
Lang et al., 1980	Self-Assessment Manikin (SAM)	Medida pictográfica no verbal: Valencia (Agrado-Desagrado) Activación (Calmado-Activado)	1 y 3
	Escala visual analógica	Intensidad del dolor Desagrado del dolor Control sobre el dolor	2, 3, 4, 5 y 6
Oldfield, 1971	Edinburgh Handedness Inventory	Dominancia manual	1, 2, 3, 4, 5 y 6
Davis, 1996	Interpersonal Reactivity Index (IRI)	Toma de perspectiva. Fantasía Preocupación empática Malestar personal	1 y 2
Watson et al., 1988	Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)	Afecto positivo Afecto negativo	1 y 3, 5
Flor et al., 1993	Pain-Related Self-Statements (PRSS)	Autoafirmaciones de catastrofismo. Autoafirmaciones de afrontamiento.	4
	Pain Related Control Scale (PRCS)	Creencias de indefensión. Creencias de recursos	4
Beck et al., 1961	Beck Depression Inventory (BDI)	Depresión	3,5,6
Hautzinger & Bailer, 1993	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD)	Depresión	4
Offenbaecher et al., 2000	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	Incapacidad funcional causada por la fibromialgia.	4
Spielberger et al., 1970	State - Trait Anxiety Inventory (STAI)	Ansiedad rasgo (propensión ansiosa relativamente estable)	3,4 y 5
Kerns et al., 1985	West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory. (WHYMPI)	Sección I: Intensidad del dolor y su impacto sobre la vida del paciente.	3, 4, 5 y 6
		Sección II: Percepción del paciente sobre las respuestas de los allegados a sus conductas de dolor.	
		Sección III: Participación del pacientes en actividades.	

3.1.2 Métodos de estudio de la actividad cerebral: EEG y fMRI

Electroencefalografía

En los estudios 1, 3, 4 y 5 de la presente tesis se utilizó el EEG como técnica de registro de la actividad cerebral. El EEG registra la diferencia de los potenciales eléctricos producidos por las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Tanto los potenciales evocados como los ritmos cerebrales del EEG se asocian típicamente a diferentes estados cerebrales y funcionalidades (Olofsson et al., 2008, Klimesch et al., 2008, Klimesch, 1999). Debido a su capacidad para proporcionar información temporal precisa, el estudio de la potencia espectral se ha utilizado para estudiar una gran cantidad de poblaciones clínicas, ya sea durante el estado de reposo (Sarnthein et al., 2006, Olesen et al., 2011, Miskovic et al., 2010) o en respuesta a un estímulo (Sitges et al., 2010). La transformada rápida de Fourier (FFT, del inglés *Fast Fourier Transform*) es el tipo de análisis más utilizado en los estudios de EEG cuantitativos permitiendo la cuantificación y análisis precisos de la señal proveniente de cada electrodo. Sin embargo, en los estudios relacionados con eventos resulta de especial relevancia tener en cuenta no sólo el dominio de las frecuencias sino también el dominio del tiempo. Mediante la descomposición de una serie temporal en el espacio tiempo-frecuencia (*wavelets*), se pueden observar tanto los patrones dominantes de variabilidad en la señal (frecuencias), como la forma en que esos patrones varían en el tiempo (Akin, 2002).

Las técnicas modernas de localización de fuentes de actividad cerebral permiten mapear las fuentes cerebrales en procesos fisiológicos y fisiopatológicos de forma no invasiva, mediante el uso de modelos matemáticos que introducen hipótesis fisiológicas y anatómicas sobre la naturaleza y el comportamiento de las fuentes cerebrales (Grave-de Peralta et al., 2004).

En todos los registros se grabaron las señales EEG de 64 electrodos organizados según el Sistema Internacional 10-20, además de un registro electrooculográfico (EOG). Para amplificar la señal de EEG se utilizó un amplificador (QuickAmp) con una tasa de muestreo de 1000 Hz, un filtro paso-banda de 0.05 a 70 Hz y un filtro notch (50 Hz). Todas las impedancias se mantuvieron por debajo de 10 k Ω . Posteriormente todas las señales fueron corregidas *offline* por movimientos oculares, segmentadas, corregidas por línea base, filtradas digitalmente (filtro paso bajo, 30 Hz) y corregidas por

artefactos. A partir de estos datos se realizaron diferentes tipos de análisis de la señal de EEG incluyendo el análisis de potenciales evocados (estudios 1, 2, 3), oscilaciones cerebrales relacionadas con eventos (estudios 1 y 3), análisis de potencia espectral, coherencia espectral y localización de fuentes de la señal electroencefalográfica (estudio 5). Para el cálculo de los potenciales evocados y de la potencia y coherencia espectral se utilizó el programa de análisis Brain Vision Analyzer (BrainProducts, Munich). Para el estudio de las oscilaciones relacionadas con el evento (EROs, del inglés *event-related oscillations*) se realizó un análisis tiempo-frecuencia mediante la *toolbox* de Matlab Fieldtrip (<http://www.ru.nl/fcdonders/fieldtrip/>). Por último, la localización de los generadores neurales del EEG se llevó a cabo mediante el programa sLORETA (tomografía electromagnética de baja resolución estandarizada) (Pascual-Marqui, 2002).

Resonancia magnética funcional

Otra aproximación al estudio de la actividad cerebral es evaluar los cambios en el flujo sanguíneo cerebral. Un incremento en la actividad neural desencadena un incremento en el flujo sanguíneo que compensa de manera anticipada por el aumento en la demanda metabólica neuronal. Este incremento ocurre con un retraso de unos 3 a 8 segundos, está altamente localizado en la región donde se produce el incremento de actividad neuronal y está muy vinculado a la magnitud y duración de ésta. Esta respuesta hemodinámica se interpretaría pues como una medida de la actividad neuronal basal y evocada. La resonancia magnética funcional mide cambios localizados en la vascularización cerebral en respuesta a la activación neuronal basada en la señal BOLD (Fox & Raichle, 2007) resultando de especial interés para el estudio de patrones espaciales de la actividad cerebral. Esta técnica de registro se utilizó en los estudios 4 y 6, para evaluar los patrones espaciales relacionados con la controlabilidad del dolor (estudio 4) y los cambios en la actividad intrínseca cerebral en pacientes con dolor crónico (estudio 6). En ambos estudios se llevaron a cabo análisis de activación (permiten conocer las estructuras cerebrales implicadas en un determinado proceso mediante la comparación de una condición activa con una condición control) y análisis de conectividad funcional (permiten explorar la interrelación entre las diferentes regiones implicadas en dicho proceso) (Fox & Raichle, 2007).

3.1.3. Métodos de estudio del sistema nervioso periférico: Electromiografía y electrocardiografía

En el estudio 3, a parte del registro de EEG se incluyeron medidas de actividad cardiaca, así como de la actividad del músculo facial corrugador superciliar. Se decidió complementar el EEG con estas medidas debido a que se disponen de abundantes datos sobre los correlatos cardiacos y electromiográficos de las dimensiones de aproximación-evitación de la respuesta emocional y de sus índices subjetivos (valencia y activación) (Lang, 1995, Bradley et al., 2001).

3.2. Métodos de estimulación

En los estudios 1 y 3 se presentaron estímulos visuales con diferentes expresiones faciales emocionales. El paradigma de presentación de rostros emocionales ofrece una serie de características que le hacen especialmente relevantes para el estudio del procesamiento afectivo en pacientes con dolor crónico. En primer lugar, los rostros constituyen un material ecológicamente significativo al ser comparable entre culturas y provocar respuestas emocionales en la vida cotidiana (Dimberg et al., 2000). En segundo lugar, el procesamiento de caras, se realiza de forma rápida, automática y holística a través de rutas corticales y subcorticales directas y especializadas (Haxby et al., 2000). Además, cabe resaltar que el uso de expresiones faciales de dolor permite estudiar el funcionamiento de las redes corticales encargadas del procesamiento del dolor en primera persona, mediante la observación de dolor en otros, al activar ambas regiones cerebrales similares (Saarela et al., 2007, Simon et al., 2006).

En el estudio 2, se aplicaron estímulos neumáticos en la yema del dedo índice de la mano derecha de los participantes como método de estimulación no dolorosa. Concretamente se administraron trenes de 6 pulsos de 100 ms de duración a una presión constante de 2 bares y separados entre ellos por un intervalo de 900 ± 100 ms.

En el estudio 4 se aplicaron pulsos láser de 3 ms de duración y 6 mm de diámetro (área de irradiación de 28 mm^2) en el dorso de la mano izquierda de los participantes, provocando una estimulación dolorosa similar a la de un pinchazo de alta intensidad y corta duración. Aunque el diámetro y la duración del estímulo se

mantuvieron constantes en todos los sujetos, la intensidad de estimulación se calibró en cada uno de ellos para provocar un dolor subjetivo equiparable.

4. Publicaciones

A continuación se realizará una breve explicación de cada uno de los trabajos que componen la presente tesis doctoral, enfatizando sus principales resultados y conclusiones.

4.1. Estudio 1: *Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression*

Este trabajo ha sido publicado en la revista PAIN (factor de impacto ISI: 5.777) (González-Roldan et al., 2011). Esta investigación se plantea con el objeto de observar en qué se diferencian la expresión facial de dolor y enfado, considerándolas como un continuo de menor a mayor intensidad y analizando la modulación, tanto de la respuesta cerebral como de la conductual a lo largo de dicho continuo.

Participaron 20 voluntarias de entre 18 y 24 años. Durante el registro de EEG se presentaron expresiones faciales de enfado y dolor con tres niveles de intensidad, así como caras neutras. Los sujetos debían valorar el grado de valencia (agrado-desagrado) y activación (calmado-activado) que les provocaban las imágenes en las escalas del SAM (Lang, 1980).

A nivel comportamental, el análisis estadístico reveló que la expresión facial de dolor fue valorada por los sujetos como la más desagradable y activante, seguida de la expresión de enfado y por último, la expresión neutra. Tal y como esperábamos, las diferencias en niveles de intensidad quedaron reflejadas en las evaluaciones de los sujetos; las expresiones faciales emocionales (dolor y enfado) de alta intensidad siempre fueron valoradas como más desagradables y activantes que las de baja intensidad. Los resultados electroencefalográficos mostraron que cuando la intensidad de la expresión facial era alta, la expresión facial de enfado provocaba mayor amplitud del potencial P200 que la expresión facial de dolor y neutra. Además también se observó una modulación de este potencial por la intensidad emocional; las expresiones de enfado de alta intensidad provocaron mayor amplitud que las de intensidad media. Por otro lado, la expresión facial de dolor causó mayor positividad desde los 350-550 milisegundos que las condiciones enfado y neutro. Del mismo modo, las caras de dolor de alta intensidad provocaron mayor positividad desde los 350-450 milisegundos que las de

baja intensidad. Finalmente, al realizar el análisis tiempo-frecuencia, observamos que las expresiones faciales de alta intensidad provocaron mayor potencia de la banda theta que las expresiones faciales de baja intensidad desde los 200 a los 400 ms.

La aparición del potencial P200 se ha vinculado previamente a un mecanismo de detección rápida de estímulos amenazantes (Cuthbert et al., 2000, Carretie et al., 2004) y es considerado un indicador atencional automático que refleja la saliencia del estímulo (Cuthbert et al., 2000). Por el contrario, el incremento en los potenciales positivos de larga latencia (LPPs, del inglés *late positive potentials*) (350 -550 ms) se ha relacionado con respuestas de activación y pueden estar reflejando la respuesta empática del sujeto durante el procesamiento de la expresión facial de dolor, tal y como sugieren resultados previos, en los que ya se encontró que observar a otras personas padeciendo dolor provocaba una respuesta cerebral de similar latencia, polaridad y localización topográfica a la encontrada en nuestro estudio (Fan & Han, 2008). Esta interpretación concuerda con los datos de neuroimagen que muestran que la expresión facial de dolor activaría las mismas regiones cerebrales que la experiencia de dolor propia como reflejo de una respuesta empática y que, además, esta respuesta cerebral aumentaría con la intensidad de la emoción observada (Jackson et al., 2006, Saarela et al., 2007). Por tanto, el incremento de la amplitud del potencial P200 y de los LPPs en respuesta a las expresiones faciales de enfado y dolor, respectivamente, sugieren la implicación de distintos mecanismos cerebrales durante el procesamiento y reconocimiento de estas emociones.

Referencia del artículo:

González-Roldán AM, Martínez-Jauand M, Muñoz-García MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P. Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. *Pain* 2011;152:853-859.

4.2. Estudio 2: *Somatosensory activity modulation during observation of other's pain and touch*

Los resultados de este trabajo han sido publicados en la revista *Brain Research* (factor de impacto ISI; 3.2) (Martínez-Jauand et al., 2012). Esta investigación se planteó para examinar el efecto de visualizar experiencias somatosensoriales en otros (dolor y tacto) en el propio procesamiento somatosensorial, así como la posible ventaja del dolor respecto al tacto en esta modulación. Para alcanzar tal objetivo se seleccionó una muestra de 20 voluntarias sanas de edades comprendidas entre 19 y 26 años. Antes de realizar el experimento a los sujetos se les instruyó para que observaran la escena desde una perspectiva egocéntrica. Simultáneamente a la estimulación neumática no dolorosa, los sujetos observaron vídeos mostrando una mano en tres condiciones distintas: siendo pinchadas por una aguja (condición de dolor), tocadas por un isótopo (condición de tacto) o en ausencia de estimulación (condición neutra). Tras el experimento a los sujetos se les presentó un clip representativo de cada condición y debían evaluar la intensidad y desagrado del dolor que creían que sentía el modelo, así como el desagrado que les producía el vídeo.

Los vídeos de dolor fueron evaluados como los más desagradables. A pesar de ello, los resultados del análisis de los potenciales evocados somatosensoriales revelaron que, en comparación con la condición neutra, tanto la condición de dolor como la de tacto provocaron un aumento similar en la amplitud del potencial P50. Además, en ambas condiciones, la amplitud del potencial P50 correlacionó positivamente con el desagrado de la estimulación atribuida al modelo y con la subescala de toma de perspectiva del IRI. En concordancia con el lugar de estimulación y la ubicación de la corteza somatosensorial primaria, estos resultados se limitaron a áreas centro-parietales izquierdas.

Estos resultados indican que, desde una perspectiva egocéntrica, la experiencia vicaria de dolor y la táctil modulan por igual el procesamiento cerebral temprano de estímulos táctiles en la corteza somatosensorial. En este sentido, dado que los vídeos de dolor fueron evaluados como más desagradables, parece ser que esta modulación podría estar ligada a mecanismos atencionales provocados por el procesamiento de estimulación visuotáctil, independientemente de su carácter nocivo o no. Estos

hallazgos concuerdan con estudios de neuroimagen que indican que observar experiencias somatosensoriales en otros lleva a un aumento específico en la activación de las cortezas somatosensoriales (Blakemore et al., 2005) y a mejoras en la discriminación táctil (Kennett et al., 2001). La relación entre la amplitud del potencial P50 y la puntuación en la escala de toma de perspectiva del IRI sugiere, además, que aquellos sujetos con mayor habilidad para adoptar la perspectiva de otro serían también más vigilantes a las sensaciones somáticas propias cuando observan experiencias corporales en otros.

Referencia del artículo:

Martinez-Jauand M, Gonzalez-Roldan AM, Munoz MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P.
Somatosensory activity modulation during observation of other's pain and touch.
Brain Res 2012;1467:48-55.

4.3. Estudio 3: *Altered Psychophysiological Responses to the View of Others' Pain and Anger Faces in Fibromyalgia Patients*

Los resultados de esta investigación han sido publicados en la revista *The Journal of Pain* (factor de impacto ISI: 4.926) (González-Roldán et al., 2013). El objetivo de este trabajo era examinar la respuesta psicofisiológica provocada por expresiones faciales emocionales en pacientes con fibromialgia. Además se pretendía comprobar la hipótesis de especificidad de los sesgos atencionales hacia el dolor descrita en pacientes con dolor crónico.

Se registraron la actividad electroencefalográfica, cardíaca y electromiográfica facial (músculo corrugador) de 20 pacientes con fibromialgia y 20 sujetos control, durante la presentación de expresiones faciales de dolor, enfado, felicidad y neutras. Al finalizar el registro, los participantes valoraron la valencia y activación que les provocaban las imágenes mediante las escalas del SAM (Lang, 1980).

El análisis de las valoraciones subjetivas de valencia y arousal reveló que las expresiones faciales de dolor fueron valoradas por ambos grupos como las más desagradables y activantes seguidas por las de enfado, neutras y finalmente las de felicidad. En concordancia con estos datos y con lo esperado según el paradigma de Peter Lang (Lang, 1995, Bradley et al., 2001), las expresiones faciales de dolor provocaron mayor actividad del músculo corrugador que el resto de expresiones, mientras que las caras de felicidad desencadenaron la típica aceleración-media de la tasa cardíaca. Estos datos avalan la validez del paradigma utilizado para estudiar la respuesta emocional.

Respecto a las diferencias entre pacientes y controles, los resultados muestran que los pacientes con fibromialgia, en comparación con los sujetos control, mostraron mayor desaceleración cardíaca inicial y menor potencia de la banda alfa desde los 50 a los 250 milisegundos ante todas las expresiones faciales. La desaceleración cardíaca inicial se considera un índice autonómico de la respuesta defensiva ante estímulos desagradables (Lang, 1995, Bradley et al., 2001). La desincronización de la banda alfa se ha descrito previamente en pacientes con dolor crónico al observar imágenes afectivas (Sitges et al., 2010) y usualmente se interpreta cómo el correlato neural del

estado de alerta (Klimesch et al., 2008). Estos datos sugieren un estado defensivo de alerta tónica en los pacientes con fibromialgia ante la visualización de expresiones faciales en otros. Además, los pacientes con fibromialgia mostraron mayor amplitud del PEV N100 y mayor potencia de la banda theta desde los 0 a los 500 ms ante las expresiones faciales de enfado y dolor en comparación con las neutras. En la misma línea, los pacientes mostraron mayor potencia de la banda theta desde los 250 a los 500 ms ante las expresiones faciales de enfado y dolor que los controles. El potencial N100 se ha vinculado previamente a la focalización automática y temprana de la atención (Luck et al., 2000) así como con el establecimiento de memorias implícitas para el dolor (Flor et al., 1997, Knost et al., 1997). La banda theta, por otro lado, se ha relacionado con el reclutamiento de procesos de control atencional y memoria (Klimesch, 1999), por lo que estos datos parecen indicar que los pacientes con fibromialgia dedican más recursos atencionales y presentan una mayor respuesta emocional ante las expresiones faciales de valencia negativa que los sujetos control. Por otro lado, los pacientes con fibromialgia mostraron menor amplitud del potencial N100 ante expresiones faciales de felicidad que los sujetos control. Además, los sujetos control mostraron mayor positividad desde los 200 a los 300 ms en respuesta a la condición de felicidad, sin embargo, los pacientes no mostraron esta modulación de los PEVs. Ambos resultados indican una alteración en el procesamiento de las expresiones faciales de valencia positiva en pacientes con fibromialgia .

En conclusión, estos datos revelan que los pacientes con fibromialgia dedican más recursos atencionales y presentan respuestas defensivas aumentadas ante las expresiones faciales de dolor y enfado en comparación con los controles sanos, mientras que dedican menos recursos para la codificación de la expresión facial de felicidad. Teniendo en cuenta la función clave de las expresiones faciales en la comunicación social (Williams, 2002), su capacidad para generar respuestas emocionales en la vida diaria (Dimberg et al., 2000, Dimberg & Söderkvist, 2011) y que el procesamiento somatosensorial se ve afectado por el contexto afectivo en el que se da (Mailhot et al., 2012), estos resultados sugieren que los síntomas del dolor crónico podrían ser exacerbados por estos sesgos emocionales.

Referencia del artículo:

González-Roldán AM, Muñoz MA, Cifre I, Sitges C, Montoya P. Altered
Psychophysiological Responses to the View of Others' Pain and Anger Faces in
Fibromyalgia Patients. J Pain 2013 (*in press*).

4.4 Estudio 4: *Lack of control leads to enhanced activation of hippocampus and amygdala during pain anticipation in Fibromyalgia syndrome*

El cuarto trabajo que se presenta en esta tesis doctoral es un manuscrito no publicado que se encuentra aún en periodo de revisión por los autores. Tuvo como objetivo explorar el efecto de la percepción de control en el procesamiento de estímulos láser dolorosos en pacientes con fibromialgia y la actividad cerebral subyacente a estos procesos. Para desarrollar tal objetivo se llevaron a cabo registros de fMRI en 15 mujeres con fibromialgia y 15 controles sanas durante un paradigma en el que se manipuló la expectativa de dolor (Alta vs. Baja intensidad) y la percepción de controlabilidad del dolor (Control vs. No-Control). Dado que se han descrito diferencias entre los pacientes con fibromialgia y controles sanos tanto durante la estimulación dolorosa como durante su anticipación (Burgmer et al., 2011) en este estudio examinamos ambos periodos.

El análisis de los datos de neuroimagen durante el periodo de anticipación reveló que durante la condición de “baja intensidad” y “no-control” los pacientes con fibromialgia presentaron mayor activación de la amígdala derecha, hipocampo derecho, estriado izquierdo y tálamo izquierdo que los controles. Asimismo, la amígdala y el hipocampo estaban más conectados con la corteza cingulada posterior en pacientes que en controles. Además, la activación del hipocampo durante la anticipación correlacionó positivamente con las evaluaciones posteriores de intensidad de dolor. Finalmente, el análisis de regresión mostró que la actividad del hipocampo y de la amígdala durante el periodo de anticipación correlacionaba positivamente con la activación de la corteza prefrontal medial durante el periodo de estimulación dolorosa en pacientes y con la corteza cingulada anterior en controles.

Por otro lado, durante la condición de “alta intensidad” todos los sujetos mostraron mayor activación del hipocampo, corteza cingulada posterior, estriado, así como de las cortezas insular, cingular, prefrontal y somatosensorial en respuesta a la condición de “no-control” en comparación con la condición de “control”.

Cada una de estas regiones (tálamo, estriado, amígdala e hipocampo) han sido previamente relacionadas con la ansiedad anticipatoria ante un estímulo aversivo

inminente (Ploghaus et al., 2001, Brooks et al., 2010, Ziv et al., 2010). La activación del hipocampo y la amígdala se ha relacionado con el condicionamiento aversivo y la hiperalgesia inducida por ansiedad (Ploghaus et al., 2001, Ziv et al., 2010, Buchel et al., 1999). La corteza cingulada posterior se encuentra asociada con la conciencia de uno mismo y la auto-relevancia de eventos emocionales, funcionando como un pre-procesador que “marcaría” a los estímulos para un procesamiento más elaborado (Vogt, 2005). En concordancia, la activación del hipocampo se asoció con evaluaciones más altas de la intensidad del dolor en ambos grupos. Por tanto el aumento en la conectividad funcional entre amígdala, hipocampo y corteza cingulada posterior en los pacientes con fibromialgia, en comparación con los controles, podría reflejar procesos preparatorios para monitorizar el próximo estímulo doloroso desencadenado por memorias negativas y respuestas condicionadas al dolor.

Por último, la actividad del hipocampo y de la amígdala durante el periodo de anticipación predijo la activación durante el periodo de estimulación dolorosa de la corteza cingulada anterior en controles sanos (Ploghaus et al., 2001) y la activación de la corteza prefrontal medial en pacientes con dolor crónico. Estudios previos indican que la corteza prefrontal medial y la amígdala están funcionalmente interconectadas con la formación hipocampal siendo claves en la respuesta de hiperalgesia inducida por ansiedad (Ploghaus et al., 2001, Bishop, 2007). Además, la respuesta de la corteza prefrontal medial se ha propuesto como una región pivote en la generación y el mantenimiento del dolor crónico debido a su papel en la modulación del dolor por aspectos cognitivos (Apkarian et al., 2009, Apkarian et al., 2011).

En conjunto, estos resultados indican que la falta de control induce respuestas exageradas de ansiedad durante el periodo de anticipación del dolor en pacientes con fibromialgia, lo que a su vez influye en la percepción del dolor posterior, alterando mecanismos prefrontales de regulación del dolor. Además, aunque todos los sujetos mostraron un incremento en la activación de áreas relacionadas con la anticipación de estímulos aversivos, cuando el dolor esperado era de alta intensidad, sólo los pacientes con fibromialgia preservaron esta respuesta durante el dolor de baja intensidad. Estos hallazgos avalan el rol clave de las cogniciones desadaptativas relacionadas con la incontrolabilidad del dolor en la amplificación del dolor en pacientes con fibromialgia.

Referencia del artículo:

González-Roldán AM, Kamping S, Bomba IC, Diesch E, Montoya P, Flor H. Lack of control leads to enhanced activation of hippocampus and amygdala during pain anticipation in fibromyalgia syndrome. En revisión.

4.5. Estudio 5: *Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest*

Este trabajo ha sido enviado para su publicación a la revista *Clinical Neurophysiology* (factor de impacto ISI: 3.406) (González-Roldán et al., 2013). El objetivo de este estudio era examinar los correlatos electrofisiológicos de las alteraciones descritas mediante técnicas de neuroimagen durante el reposo en pacientes con dolor crónico (Napadow et al., 2010, Baliki et al., 2008). Para ello se realizaron registros EEG en reposo en 20 pacientes con fibromialgia y 18 participantes control.

Nuestros resultados muestran que en el hemisferio derecho los pacientes con fibromialgia presentan, en comparación con los controles, actividad delta reducida en la ínsula y el giro temporal (superior y medio) y un exceso de actividad beta en el giro precentral (M1) y en las cortezas cingulada anterior y prefrontal (giros superior, medio y medial). Estos resultados concuerdan con el estudio de Hargrove y colaboradores (2010), donde se mostró que los pacientes con fibromialgia presentan una potencia reducida en las oscilaciones de baja frecuencia del EEG junto con un incremento en las frecuencias altas durante el reposo y con estudios llevados a cabo en pacientes con dolor neuropático (Sarnthein et al., 2006). El incremento de delta se ha asociado a la actuación de mecanismos de compuerta necesarios para bloquear el *input* periférico cuando se pretende facilitar la concentración (Fernández et al., 1995, Alper et al., 2006). Por el contrario, el incremento de beta se ha interpretado como un correlato neural de procesos excitatorios generados dentro de las redes corticales durante el estado de alerta (Alper et al., 2006, Knyazev & Slobodskaya, 2003). Por tanto, la actividad delta reducida y beta aumentada observada en este estudio podría ser interpretada como un marcador electrofisiológico de hiperexcitabilidad cortical en pacientes con fibromialgia durante el estado de reposo. Además estos resultados están en concordancia con estudios previos de neuroimagen que demuestran una activación alterada en de la red de dolor durante el reposo en pacientes con dolor crónico (corteza prefrontal, cingulada y motora e ínsula) (Napadow et al., 2010, Baliki et al., 2008).

Por otro lado, los pacientes mostraron un aumento en la coherencia entre electrodos fronto-centrales, centro-parietales y fronto-parietales en el hemisferio izquierdo en comparación con el derecho en la banda de frecuencias de 5 a 30 Hz, mientras que los controles no mostraban ese desequilibrio hemisférico. Asimismo los

pacientes mostraron mayor coherencia en el hemisferio izquierdo que los controles en las bandas theta, alfa y beta 3. Niveles anormalmente elevados de coherencia EEG, especialmente en el hemisferio izquierdo, se han asociado a un funcionamiento cognitivo y emocional alterados, así como a una exposición temprana al estrés (Miskovic et al., 2010, Asakawa et al., 2012); por lo que las alteraciones descritas en nuestra muestra podrían estar relacionadas con el procesamiento afectivo alterado que caracteriza a los pacientes con fibromialgia (Montoya et al., 2005a, Bartley et al., 2009, Sitges et al., 2007). Asimismo, dado que la coherencia espectral se considera un reflejo de la conectividad funcional cerebral estos resultados pueden estar reflejando las alteraciones descritas durante el reposo en estudios con fMRI (Napadow et al., 2010, Baliki et al., 2008).

Referencia del artículo:

González-Roldán AM, Cifre I, Sitges C, Montoya P. Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. *Clinical Neurophysiology (en revision)*.

4.6. Estudio 6: *Disrupted Functional Connectivity of the Pain Network in Fibromyalgia*

Este trabajo ha sido publicado en la revista *Psychosomatic Medicine* (factor de impacto ISI: 3.968) (Cifre et al., 2012). Su objetivo era investigar el impacto del dolor en la dinámica cerebral en el estado de reposo en pacientes con dolor crónico. Para ello, se llevaron a cabo registros de fMRI durante un periodo de 10 minutos en 9 pacientes con fibromialgia (n=9) y 11 voluntarios sanos (n=11). Para el análisis de la conectividad funcional se extrajeron las fluctuaciones de baja frecuencia (<1 Hz) de la señal BOLD de 15 estructuras consistentemente implicadas en el procesamiento del dolor (Tracey & Mantyh, 2007, Apkarian et al., 2005). A partir de estos datos, se realizaron correlaciones parciales entre estas regiones y se construyeron matrices de conectividad en pacientes y controles.

Los resultados revelaron que el número de correlaciones significativas, tanto positivas como negativas, fue de 1.5 a 4 veces superior en los pacientes con fibromialgia en comparación con los sujetos sanos.

En concreto, los pacientes con fibromialgia mostraron mayor conectividad funcional que los controles entre las siguientes regiones: corteza cingulada anterior - ínsula, corteza cingulada anterior - ganglios basales, SII - caudado, M1 - corteza motora suplementaria, globo pálido - amígdala, globo pálido - surco temporal superior, corteza prefrontal medial - corteza cingulada posterior, corteza prefrontal medial - caudado. Asimismo, los pacientes mostraron menor conectividad funcional que los controles entre las siguientes regiones: corteza cingulada anterior - sustancia gris periacueductal, corteza cingulada anterior - amígdala, tálamo - ínsula, tálamo - sustancia gris periacueductal, ínsula - putamen, sustancia gris periacueductal - caudado, SII - M1, SII - corteza cingulada posterior, corteza cingulada posterior - surco temporal superior. Por último, también se observaron correlaciones negativas entre los niveles de depresión y la fuerza de la correlación entre la sustancia gris periacueductal con el tálamo y la corteza cingulada anterior.

Los cambios en la conectividad funcional de la red de dolor durante el reposo en pacientes con fibromialgia pueden reflejar un desequilibrio entre los mecanismos

excitatorios e inhibitorios del dolor en estos pacientes. Los pacientes exhibieron mayor conectividad entre regiones implicadas en el procesamiento afectivo y cognitivo del dolor (corteza cingulada anterior, ínsula, corteza motora suplementaria) y en la integración de los aspectos motores, emocionales, autonómicos y cognitivos de la señal dolorosa (ganglios basales) (Borsook et al., 2010). Por el contrario, presentaron una reducción en la conectividad funcional entre áreas implicadas en el sistema modulador descendente del dolor (amígdala, corteza cingulada anterior, sustancia gris periacueductal, tálamo y caudado) (Tracey & Mantyh, 2007, Apkarian et al., 2005). Las alteraciones en la conectividad funcional en regiones incluidas en la DMN (corteza prefrontal medial, corteza cingulada posterior) concuerdan con los estudios que demuestran que el dolor crónico estaría asociado a un funcionamiento alterado de esta red durante el reposo (Napadow et al., 2010, Loggia et al., 2013).

En conclusión, este estudio demostró que los pacientes con fibromialgia muestran un funcionamiento alterado de la red de dolor, incluso en ausencia de estimulación nociceptiva, caracterizado por un incremento en la conectividad funcional entre regiones pronociceptivas y un decremento en la conectividad entre regiones antinociceptivas.

Referencia del artículo:

Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Munoz MA, Balenzuela P, Gonzalez-Roldan A, et al.
Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia.
Psychosom Med 2012a;74:55-62.

5. Discusión general y líneas futuras

A continuación se resumen brevemente las principales conclusiones de los trabajos que componen esta tesis, integrándolos entre sí y relacionándolos con la literatura existente.

5.1. Discusión general

En este trabajo se han examinado los correlatos cerebrales del procesamiento afectivo y cognitivo en pacientes con fibromialgia, partiendo de la hipótesis de hiperexcitabilidad del SNC como un factor clave en el mantenimiento del dolor crónico y de una estrecha relación entre la exposición prolongada al dolor y las alteraciones afectivas y cognitivas. Para ello, se han llevado a cabo 6 estudios en los que se examinó la actividad cerebral desencadenada por expresiones faciales (estudio 1 y 3), estímulos somatosensoriales (estudio 2), cambios en la percepción de control sobre estímulos dolorosos (estudio 4) y durante el estado de reposo (estudios 5 y 6).

El estudio 1 de mostró que las expresiones faciales de dolor y enfado desencadenan patrones diferentes de actividad cerebral en sujetos sanos (González-Roldán et al., 2011). Este resultado confirma la relevancia que poseen las expresiones faciales para la comunicación social del dolor (Williams, 2002, Simon et al., 2006, Simon et al., 2008). Por su parte, el estudio 2 puso de relieve que la visualización de experiencias corporales táctiles y dolorosas modulan de modo equiparable la actividad de la corteza somatosensorial (Martínez-Jauand et al., 2012). Estos resultados concuerdan con la literatura reciente que sugiere que los estímulos nociceptivos poseen el mismo nivel de saliencia que los estímulos de otras modalidades sensoriales en individuos sanos (Mouraux et al., 2011, Mouraux & Iannetti, 2009).

El estudio 3 permitió aplicar el paradigma del estudio 1 a p acientes con fibromialgia y demostró que la actividad psicofisiológica de estos pacientes durante la observación de expresiones faciales de valencia negativa (enfado y dolor), positiva (felicidad) y neutra, se caracterizaba fundamentalmente por un aumento de respuestas defensivas tanto a nivel central como periférico (González-Roldán et al., 2013). En la misma línea, el estudio 4 r eveló que los pacientes con fibromialgia mostraban un

incremento de la señal BOLD en regiones relacionadas con la ansiedad y el condicionamiento aversivo durante la condición de falta de control, incluso en situaciones que podrían ser consideradas como menos amenazantes o seguras por los controles sanos (anticipación de dolor de baja intensidad) (Wiech et al., 2010). Por tanto, los resultados de ambos trabajos pusieron de manifiesto que los pacientes con fibromialgia presentan un sesgo afectivo que permanece independientemente de si el estímulo o la situación suponen una amenaza real para la integridad corporal o no del individuo. Además, ponen de relieve que las cogniciones desadaptativas relacionadas con la incontrolabilidad del dolor desempeñan un papel importante en la amplificación y mantenimiento del dolor en pacientes con fibromialgia (Flor & Turk, 1988, Pastor et al., 1993, Gustafsson & Gaston-Johansson, 1996).

Finalmente, los resultados del análisis de la actividad cerebral durante el periodo de reposo (estudios 5 y 6) avalan la hipótesis inicial de la existencia de un estado de hiperexcitabilidad cortical en los pacientes con dolor crónico (Cifre et al., 2012, González-Roldán et al., en revisión) y se encuentran en consonancia con la literatura previa (Napadow et al., 2010, Loggia et al., 2013, Sarnthein et al., 2006, Hargrove et al., 2010). Asimismo, los resultados de estos trabajos indican que esta hiperexcitabilidad no sólo está presente en los sistemas cerebrales pronociceptivos del dolor, sino también en los sistemas descendentes inhibitorios. Sin embargo, debido al carácter transversal de los estudios presentados resulta especialmente difícil determinar si las alteraciones cerebrales durante el estado de reposo y el procesamiento afectivo de los pacientes con fibromialgia son una mera consecuencia de la exposición prolongada al dolor o si, por el contrario, son consecuencia de los cambios en el estado afectivo que acompañan al dolor crónico. Es posible que el estado de sobreactivación o hiperexcitabilidad cortical como el que presentan los pacientes con dolor crónico a nivel basal (estudios 5 y 6) conduzca a una reducción del umbral de estimulación necesaria para producir una respuesta afectiva. Así, por ejemplo, cabría pensar que debido a dicha hiperexcitabilidad central, los pacientes responden de forma exagerada ante estímulos afectivos como los presentados en el estudio 3 o a diferentes situaciones de control sobre el dolor como las presentadas en el estudio 4. En este sentido, se ha propuesto recientemente que los pacientes con dolor crónico presentan un estado basal de hiperexcitabilidad en los circuitos cerebrales que asignan los valores de saliencia a los estímulos externos e

internos que se procesan (red cerebral para la saliencia) (Borsook et al., 2012, Borsook et al., 2013).

En definitiva, la presente tesis doctoral aporta nuevos datos sobre los correlatos neurales del procesamiento de estímulos afectivos, cognitivos y sociales en pacientes y controles sanos, avalando, con datos psicofisiológicos, su papel clave en el mantenimiento y exacerbación de los síntomas de dolor crónico (Gracely et al., 2004, Montoya et al., 2005a, Tracey & Mantyh, 2007, Apkarian et al., 2005, Wiech et al., 2008). Además, estos estudios señalan la importancia de estudiar el dolor desde una perspectiva biopsicosocial destacando la necesidad de complementar técnicas para el estudio del sistema nervioso central y periférico, así como medidas autoinformadas. En resumen, estos estudios proporcionan nueva evidencia neurofisiológica sobre los déficits descritos en pacientes con dolor crónico en el ámbito clínico, que podrían ser utilizados como marcadores biológicos del dolor crónico (van Middendorp et al., 2008, Borsook et al., 2012, Finan et al., 2009).

5.2. Limitaciones y líneas futuras

Esta tesis cuenta con limitaciones intrínsecas a la metodología utilizada (por ejemplo, baja resolución espacial del EEG y baja resolución temporal de la fMRI), así como relacionada con la población de estudio. En cuanto a esto último, es necesario destacar que dada la alta comorbilidad existente entre dolor crónico y desórdenes psiquiátricos, como la depresión y los trastornos de ansiedad (Williams & Gracely, 2006), es difícil determinar hasta qué punto las diferencias descritas en la actividad cerebral pueden encontrarse influidas por estos trastornos (Tracey & Mantyh, 2007). La misma conclusión se puede emitir respecto a la ingesta de fármacos o el entorno social que rodea a los pacientes con enfermedades crónicas, como es el caso de la fibromialgia. En este sentido, es posible que el paciente con dolor crónico debido a su patología se encuentre en un entorno social que probablemente no sea comparable al de los sujetos sanos, a pesar de que las variables sociodemográficas como edad, sexo y nivel educativo se hayan mantenido siempre equiparables en ambos grupos. Una posible solución a estas limitaciones sería, por ejemplo, utilizar muestras de sujetos controles más comparables, como pacientes con trastorno depresivo mayor, o clasificar a los pacientes con dolor crónico en función de su puntuación en cuestionarios del estado de

ánimo o en función de la cantidad de ingesta de fármacos. Por otra parte, la muestra de todos los estudios ha estado compuesta únicamente por mujeres limitando la generalización de los resultados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el caso de la fibromialgia existe una alta prevalencia de dolor crónico en mujeres en comparación con hombres (Tore Gran, 2003) y que existen diferencias de género en el procesamiento afectivo (Lithari et al., 2010) que justifican ampliamente la utilización de muestras de mujeres para este tipo de estudios.

En cuanto a las futuras líneas de investigación, los resultados descritos en este trabajo han motivado el inicio de un nuevo estudio sobre la influencia de las emociones en los procesos atencionales en pacientes con dolor crónico. La novedad con respecto a otros estudios con el mismo objetivo es que se comparan pacientes con diferentes grados de depresión. Concretamente, se han registrado datos de EEG durante la realización de una tarea de flancos (Eriksen, 1995) en tres condiciones emocionales distintas (positiva, negativa y neutra). Los análisis realizados hasta el momento demuestran que el tiempo de reacción está directamente relacionado con la puntuación de depresión, independientemente del tipo de estímulo afectivo que se utilice. Aunque estos resultados son todavía preliminares, parecen indicar que las alteraciones en el procesamiento emocional halladas en los pacientes con dolor crónico (estudio 3) no se explican únicamente por las elevadas puntuaciones en depresión.

En relación al procesamiento de las expresiones faciales de dolor, si bien el estudio 3 de la tesis ha mostrado que los pacientes con dolor crónico llevan a cabo un procesamiento alterado de las expresiones faciales de dolor, aún se desconoce si estas alteraciones incluyen a las regiones de la red del dolor. En consecuencia, se ha realizado una investigación analizando el procesamiento de expresiones faciales emocionales con RMf. Los análisis han revelado que en comparación con los controles sanos, los pacientes con dolor crónico muestran una reducción de la actividad en las regiones implicadas en el procesamiento del dolor. Estos resultados confirman que los pacientes con dolor crónico presentan una mayor respuesta de defensa o una empatía disminuida ante las expresiones faciales de dolor en otros.

En relación al efecto de la percepción de control del dolor en pacientes con fibromialgia, el estudio 4 de la presente tesis ha mostrado que la falta de control es capaz de modular el procesamiento de estímulos nociceptivos tanto en pacientes con

dolor crónico como en sujetos sanos. En este sentido, se ha iniciado un nuevo estudio con este paradigma incluyendo a personas masoquistas en colaboración con la Universidad de Heidelberg (Alemania). Estas personas se caracterizan por una interpretación placentera del estímulo doloroso y alteraciones en la percepción de control (Pollok et al., 2010). Parece razonable pensar que la evaluación del estímulo doloroso como positivo debe estar también relacionada con mecanismos centrales de la percepción del dolor y probablemente con la interpretación cognitiva del estímulo (Pollok et al., 2010). Los datos de este estudio aún están en periodo de análisis, pero pueden brindar información muy interesante al ser una muestra contrapuesta a los pacientes con fibromialgia.

Por último, en relación a la actividad cerebral en estado de reposo se han iniciado tres nuevas líneas de investigación. En primer lugar, con el objetivo de caracterizar aún más el funcionamiento intrínseco cerebral en pacientes con dolor crónico se tiene previsto aplicar técnicas de análisis no lineal a los datos electroencefalográficos del estudio 5. En segundo lugar, con el propósito de examinar la relación entre actividad cerebral intrínseca y evocada en pacientes con dolor crónico se pretende correlacionar la actividad hemodinámica durante el reposo con la evocada durante una tarea de visualización de expresiones faciales emocionales. Por último, el uso de técnicas de neurofeedback, especialmente mediante EEG, podría permitir restaurar los niveles de activación basal y tener repercusiones positivas directas no sólo en el dolor sino en otros síntomas asociados como la fatiga o los trastornos emocionales (Caro & Winter, 2011, Jensen et al., 2013). Ya se están realizando esfuerzos para evaluar la efectividad del *neurofeedback* en estos pacientes.

5.3 Conclusiones finales

1. La expresión facial de dolor y de enfado provocan respuestas neurales claramente diferenciadas en los observadores. Las expresiones faciales de enfado parecen provocar respuestas cerebrales tempranas relacionadas con la amenaza (incremento en P200), mientras que las expresiones faciales de dolor parecen desencadenar respuestas más tardías relacionadas con respuestas de activación y empatía (*LPPs*). Los potenciales evocados visuales y la potencia de la banda theta fueron modulados por la intensidad afectiva de ambas expresiones faciales. Por otra

parte, la visualización de experiencias dolorosas y no dolorosas en otros provocó una modulación similar de los potenciales evocados somatosensoriales en respuesta a los estímulos neumáticos. Sin embargo, los potenciales evocados por la observación de ambos estímulos (táctiles y de dolor) se incrementaron en comparación con la condición neutra. Este resultado demostró que visualizar experiencias somatosensoriales en otros modifica nuestra propia experiencia somatosensorial probablemente mediante la redirección de la atención hacia el propio estado corporal. En conjunto, estos datos avalan la importancia del estudio de la modulación social del dolor en pacientes con dolor crónico y aportan nuevos paradigmas para su investigación.

2. Los pacientes con fibromialgia no presentan un sesgo perceptivo específico hacia la información relacionada con el dolor, sino que este sesgo está generalizado a cualquier tipo de estímulo desagradable o amenazante. Dicho sesgo atencional se refleja en latencias tempranas de los potenciales evocados (N100) y va acompañado de cambios en la potencia espectral asociados a la elaboración de la información emocional (incremento de theta). Además los pacientes presentan un estado de alerta constante ante todas las expresiones faciales, reflejado tanto a nivel central (reducción de alfa), como periférico (acentuada desaceleración cardíaca). Los pacientes presentaron incluso un déficit en el procesamiento de estímulos positivos como los rostros de felicidad. Asimismo, parece indicar que los pacientes con dolor crónico presentan alteraciones en la comprensión de los estados emocionales de los demás, tendiendo a percibir las expresiones faciales como más amenazantes. Por último, estos resultados sugieren que los síntomas del dolor crónico podrían estar exacerbados debido a estos sesgos emocionales.

3. La falta de control provocó un incremento en la activación de áreas cerebrales previamente relacionadas con ansiedad ante estímulos aversivos (aumento en la activación de hipocampo, amígdala, tálamo y estriado) durante el periodo de anticipación del dolor en pacientes con fibromialgia, lo que a su vez influyó en la percepción del dolor posterior. Además aunque todos los sujetos mostraron un incremento en la activación de áreas relacionadas con la anticipación de estímulos aversivos cuando el dolor esperado era de alta intensidad, sólo los pacientes con fibromialgia preservaron esta respuesta durante el dolor de baja intensidad. Estos resultados avalan y aportan datos neurofisiológicos sobre el papel de las cogniciones

relacionadas con la incontrolabilidad del dolor en la amplificación del mismo en pacientes con fibromialgia.

4. La actividad cerebral en los pacientes con dolor crónico se caracteriza por hiperexcitabilidad cortical durante el reposo en áreas de la red de dolor. Básicamente, estos resultados mostraron una conectividad incrementada y un patrón alterado de oscilaciones cerebrales en regiones implicadas en el procesamiento pro-nociceptivo, así como una reducida conectividad entre áreas del sistema descendente inhibitorio del dolor. Esta conclusión se encuentra avalada tanto por datos del registro de la actividad eléctrica cerebral como hemodinámica. Además, los pacientes con dolor crónico se caracterizaron por presentar un patrón de coherencia intra-hemisférica aumentada en el hemisferio izquierdo.

5. Todos estos resultados sugieren la importancia de llevar a cabo tratamientos multidisciplinares del dolor crónico, donde las terapias farmacológicas se complementen con terapias cognitivo-conductuales que ayuden a modificar los sesgos perceptivos y cogniciones disfuncionales que presentan estos pacientes (Moix & Casado, 2011). Además, los resultados de la presente investigación brindan nuevos marcadores biológicos, como la coherencia intra-hemisférica, que podrían ser utilizados por las técnicas de *neurofeedback*.

Final Conclusions

1. Facial expression of pain and anger elicit different brain responses in the observers. Anger faces evoke early brain responses related with threat (increased P200) while pain faces elicit more enhanced responses at later latencies related with arousal reactions and empathy (LPP). Visual evoked potentials and theta band power are modulated by changes in affective intensity of both facial expressions. On the other hand, the observation of painful and non-painful experiences in others elicited similar modulation of somatosensory evoked potentials to pneumatic stimuli. However, both observing pain and tactile stimuli evoked enhanced amplitudes of somatosensory potentials in comparison to the control condition (static hand). This result demonstrated that the observation of bodily experiences in others change our own somatosensory experience probably by redirecting attention to our own somatic sensations. Taken together, these findings support the relevance of studying social modulation of pain in chronic pain patients and provide new paradigms for its investigation.

2. Perceptive biases in fibromyalgia patients are generalized towards negative emotions and not specifically towards pain-related information. This attentional bias is mirrored in early EEG latencies (N100) and in changes in spectral power associated with further elaboration of emotional information (increased theta). Moreover, fibromyalgia patients showed increased alertness towards all facial expressions at both central and peripheral levels (alfa reduction and pronounced cardiac deceleration). In addition, patients even displayed significant deficits during the processing of positive stimuli such as happy facial expressions. Furthermore, our results seems to indicate that chronic pain patients show difficulties to understand other's emotional states, tending to perceive their facial expressions as more threatening. Finally, our results suggest that chronic pain symptoms could be exacerbated due to these emotional biases.

3. In fibromyalgia patients, lack of pain control induced exaggerated brain responses in areas involved in anxiety responses to aversive stimuli during pain anticipation (increased activation of hippocampus, amygdala, thalamus and striatum), which in turns may influence posterior pain perception. Moreover, although all subjects showed increased activation in regions related with anticipation of aversive stimuli during expectation of high intensity pain, only FMS patients preserved their response during the expectation of low pain. These results support and provide

neurophysiological data about the role of cognitive beliefs about uncontrollability of pain in pain amplification in fibromyalgia patients.

4. Chronic pain patients were characterized by cortical hiperexcitability in brain regions of the pain network during rest. Basically, these results indicated an increased connectivity and altered brain oscillations in brain regions involved in pro-nociceptive processing, as well as significantly reduced connectivity of areas involved in pain inhibitory modulation. This conclusion was supported by recording both electrical and hemodynamic brain activity. Moreover, chronic pain patients were distinguished by a general pattern of increased intra-hemispheric coherence over the left hemisphere.

5. Altogether, these results support the importance of a multidisciplinary treatment of chronic pain, where drug therapies should be complemented with cognitive-behavioural therapy that helps to modify perceptual biases and dysfunctional cognitions showed in those patients (Moix & Casado, 2011). Furthermore, the results of the present research provide new biological markers, such as intra-hemispheric coherence, which could be used by neurofeedback techniques.

Referencias

- Akin M. Comparison of Wavelet Transform and FFT Methods in the Analysis of EEG Signals. *J Med Syst* 2002;26:241-247.
- Alper KR, John ER, Brodie J, Günther W, Daruwala R, Prichep LS. Correlation of PET and qEEG in normal subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2006;146:271-282.
- Ambrose KR, Gracely RH, Glass JM. Fibromyalgia dyscognition: concepts and issues. *Reumatismo* 2012;64:206-215.
- Apkarian AV, Chialvo DR. The shadows of pain. *Pain* 2006;123:221-222.
- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24:10410-10415.
- Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 2009;87:81-97.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R, Zubieta J. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain* 2005;9:463-463.
- Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011;152:S49-S64.
- Asakawa T, Hayashi T, Okamoto E, Mizuno-Matsumoto Y. Evaluation of an emotional processing circuit in a brain function under mental stress stimuli. *World Automation Congress (WAC) 2012: IEEE*. 1-6.
- Atlas LY, Bolger N, Lindquist MA, Wager TD. Brain mediators of predictive cue effects on perceived pain. *J Neurosci* 2010;30:12964-12977.
- Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006;26:12165-12173.
- Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008;28:1398-1403.
- Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV. Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron* 2010;66:149-160.
- Bartley EJ, Rhudy JL, Williams AE. Experimental assessment of affective processing in fibromyalgia. *J Pain* 2009;10:1151-1160.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn Sci* 2007;11:307-316.

- Blakemore SJ, Bristow D, Bird G, Frith C, Ward J. Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain* 2005;128:1571-1583.
- Borsook D, Edwards R, Elman I, Becerra L, Levine J. Pain and analgesia: The value of salience circuits. *Prog Neurobiol* 2013;104:93-105.
- Borsook D, Maleki N, Becerra L, McEwen B. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load. *Neuron* 2012;73:219-234.
- Borsook D, Sava S, Becerra L. The pain imaging revolution: advancing pain into the 21st century. *Neuroscientist* 2010a;16:171-185.
- Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. *Mol Pain* 2010b;6:27-8069-6-27.
- Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ. Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion* 2001;1:276-298.
- Brooks AM, Pammi VS, Noussair C, Capra CM, Engelmann JB, Berns GS. From bad to worse: striatal coding of the relative value of painful decisions. *Front Neurosci* 2010;4:176.
- Buchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ. Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1999;19:10869-10876.
- Bufalari I, Aprile T, Avenanti A, Di Russo F, Aglioti SM. Empathy for pain and touch in the human somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 2007;17:2553-2561.
- Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009;71:566-573.
- Burgmer M, Petzke F, Giesecke T, Gaubitz M, Heuft G, Pflleiderer B. Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2011;73:751-759.
- Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, Hollis S. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine* 1995;20:722-728.
- Caro XJ, Winter EF. EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:193-200.
- Carretie L, Hinojosa JA, Martin-Loeches M, Mercado F, Tapia M. Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum Brain Mapp* 2004;22:290-299.
- Cauda F, Sacco K, Duca S, Cocito D, D'Agata F, Geminiani GC, et al. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *PLoS One* 2009;4:e4542.
- Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Munoz MA, Balenzuela P, Gonzalez-Roldan A, et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 2012a;74:55-62.

- Coan JA, Allen JJB. Varieties of Emotional Experience during Voluntary Emotional Facial Expressions. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1000:375-379.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-378.
- Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ. Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol* 2000;52:95-111.
- Davis MH. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of personality and social psychology* 1983;44:113-126.
- DeLeo JA, Yeziarski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001;90:1-6.
- Dimberg U, Thunberg M, Elmehed K. Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychol Sci* 2000;11:86-89.
- Dimberg U, Söderkvist S. The Voluntary Facial Action Technique: A Method to Test the Facial Feedback Hypothesis. *J Nonverbal Behav* 2011;35:17-33.
- Eisenberger NI. The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:421-434.
- Eriksen CW. The flanker's task and response competition: A useful tool for investigating a variety of cognitive problems. *Visual Cognition* 1995;2:101-118.
- Fan Y, Han S. Temporal dynamic of neural mechanisms involved in empathy for pain: an event-related brain potential study. *Neuropsychologia* 2008;46:160-173.
- Fernandez T, Harmony T, Rodriguez M, Bernal J, Silva J, Reyes A, et al. EEG activation patterns during the performance of tasks involving different components of mental calculation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:175-182.
- Finan PH, Zautra AJ, Davis MC. Daily affect relations in fibromyalgia patients reveal positive affective disturbance. *Psychosom Med* 2009;71:474-482.
- Fitzgibbon BM, Giummarra MJ, Georgiou-Karistianis N, Enticott PG, Bradshaw JL. Shared pain: from empathy to synaesthesia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:500-512.
- Flor H, Behle DJ, Birbaumer N. Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behav Res Ther* 1993;31:63-73.
- Flor H, Knost B, Birbaumer N. Processing of pain- and body-related verbal material in chronic pain patients: central and peripheral correlates. *Pain* 1997;73:413-421.
- Flor H, Turk DC. Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *J Behav Med* 1988;11:251-265.
- Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-711.

- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003;102:243-250.
- Gerdes ABM, Wieser MJ, Alpers GW, Strack F, Pauli P. Why do you smile at me while I'm in pain? — Pain selectively modulates voluntary facial muscle responses to happy faces. *International Journal of Psychophysiology* 2012;85:161-167.
- González-Roldán AM, Cifre I, Sitges C, Montoya P. Altered dynamic of EEG oscillations in fibromyalgia patients at rest. *Clinical Neurophysiology (en revision)*.
- González-Roldán AM, Martínez-Jauand M, Muñoz-García MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P. Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. *Pain* 2011;152:853-859.
- González-Roldán AM, Muñoz MA, Cifre I, Sitges C, Montoya P. Altered Psychophysiological Responses to the View of Others' Pain and Anger Faces in Fibromyalgia Patients. *J Pain* 2013 (*in press*).
- Gracely RH, Ambrose KR. Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:271-284.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-843.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-1343.
- Grave-de Peralta R, González-Andino S, Gómez-González CM. Bases biofísicas de la localización de los generadores cerebrales del electroencefalograma. Aplicación de un modelo de tipo distribuido a la localización de focos epilépticos. *Rev Neurol* 2004;39:748-756.
- Gustafsson M, Gaston-Johansson F. Pain intensity and health locus of control: a comparison of patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1996;29:179-188.
- Hargrove JB, Bennett RM, Simons DG, Smith SJ, Nagpal S, Deering DE. Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clin EEG Neurosci* 2010;41:132-139.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000;4:223-233.
- Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res* 2010;205:1-12.
- Jackson PL, Rainville P, Decety J. To what extent do we share the pain of others? Insight from the neural bases of pain empathy. *Pain* 2006;125:5-9.

- Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* 2009;144:95-100.
- Jensen MP, Gertz KJ, Kupper AE, Braden AL, Howe JD, Hakimian S, et al. Steps toward developing an EEG biofeedback treatment for chronic pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2013;38:101-108.
- Jensen MP, Moore MR, Bockow TB, Ehde DM, Engel JM. Psychosocial factors and adjustment to chronic pain in persons with physical disabilities: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:146-160.
- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295-302.
- Kennett S, Taylor-Clarke M, Haggard P. Noninformative vision improves the spatial resolution of touch in humans. *Curr Biol* 2001;11:1188-1191.
- Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain* 1985;23:345-356.
- Klimesch W. EEG alfa and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 1999;29:169-195.
- Klimesch W, Freunberger R, Sauseng P, Gruber W. A short review of slow phase synchronization and memory: Evidence for control processes in different memory systems? *Brain Res* 2008;1235:31-44.
- Knost B, Flor H, Braun C, Birbaumer N. Cerebral processing of words and the development of chronic pain. *Psychophysiology* 1997;34:474-481.
- Knyazev GG, Slobodskaya HR. Personality trait of behavioral inhibition is associated with oscillatory systems reciprocal relationships. *Int J Psychophysiol* 2003;48:247-261.
- Kong J, Jensen K, Loiotile R, Cheetham A, Wey HY, Tan Y, et al. Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain* 2013;154:459-467.
- Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007;27:4004-4007.
- Lang PJ. The emotion probe. *Studies of motivation and attention*. *Am Psychol* 1995;50:372-385.
- Lang PJ. Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications. In: Sidowski, J., Johnson, J., Williams, T., editor. *Technology in mental health care delivery systems*. Ablex: Norwood, NJ; 1980: 119-137.
- Langford DJ, Crager SE, Shehzad Z, Smith SB, Sotocinal SG, Levenstadt JS, et al. Social modulation of pain as evidence for empathy in mice. *Science* 2006;312:1967-1970.
- Larbig W, Montoya P, Flor H, Bilow H, Weller S, Birbaumer N. Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain* 1996;67:275-283.

- Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 2011;93:111-124.
- Lithari C, Frantzidis CA, Papadelis C, Vivas A, Klados MA, Kourtidou-Papadeli C, et al. Are Females More Responsive to Emotional Stimuli? A Neurophysiological Study Across Arousal and Valence Dimensions. *Brain Topogr* 2010;23:27-40.
- Loggia ML, Kim J, Gollub RL, Vangel MG, Kirsch I, Kong J, et al. Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. *Pain* 2013;154:24-33.
- Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci* 2000;4:432-440.
- Lutz J, Jager L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008;58:3960-3969.
- Mailhot JP, Vachon-Presseau E, Jackson PL, Rainville P. Dispositional empathy modulates vicarious effects of dynamic pain expressions on spinal nociception, facial responses and acute pain. *Eur J Neurosci* 2012;35:271-278.
- Malinen S, Vartiainen N, Hlushchuk Y, Koskinen M, Ramkumar P, Forss N, et al. Aberrant temporal and spatial brain activity during rest in patients with chronic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:6493-6497.
- Martinez-Jauand M, Gonzalez-Roldan AM, Munoz MA, Sitges C, Cifre I, Montoya P. Somatosensory activity modulation during observation of other's pain and touch. *Brain Res* 2012;1467:48-55.
- Martinez-Jauand M, Sitges C, Rodriguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, et al. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain* 2013;17:16-27.
- Martinez-Lavin M, Vargas A. Complex adaptive systems allostasis in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:285-298.
- McCracken LM. Social context and acceptance of chronic pain: the role of solicitous and punishing responses. *Pain* 2005;113:155-159.
- McEwen BS, Kalia M. The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism* 2010;59 Suppl 1:S9-15.
- Miskovic V, Schmidt LA, Georgiades K, Boyle M, Macmillan HL. Adolescent females exposed to child maltreatment exhibit atypical EEG coherence and psychiatric impairment: linking early adversity, the brain, and psychopathology. *Dev Psychopathol* 2010;22:419-432.
- Moix J, Casado M^ªI. Terapias Psicológicas para el Tratamiento del Dolor Crónico. *Clínica y Salud* 2011;22:41-50.
- Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:4035-4044.

- Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N, et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005a;67:957-963.
- Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain* 2005b;9:293-303.
- Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage* 2011;54:2237-2249.
- Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol* 2009;101:3258-3269.
- Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010;62:2545-2555.
- Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol* 2000;27:1984-1988.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
- Olesen SS, Hansen TM, Graversen C, Steimle K, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Slowed EEG rhythmicity in patients with chronic pancreatitis: evidence of abnormal cerebral pain processing? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:418-424.
- Olofsson JK, Nordin S, Sequeira H, Polich J. Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biol Psychol* 2008;77:247-265.
- Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 Suppl D:5-12.
- Pastor MA, Salas E, Lopez S, Rodriguez J, Sanchez S, Pascual E. Patients' beliefs about their lack of pain control in primary fibromyalgia syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:484-489.
- Ploghaus A, Berra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci* 2003;7:197-200.
- Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci* 2001;21:9896-9903.
- Pollok B, Krause V, Legrain V, Ploner M, Freynhagen R, Melchior I, et al. Differential effects of painful and non-painful stimulation on tactile processing in fibromyalgia syndrome and subjects with masochistic behaviour. *PLoS One* 2010;5:e15804.
- Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007;37:1083-90;

- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P. Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 2005;42:579-587.
- Saarela MV, Hlushchuk Y, Williams AC, Schurmann M, Kalso E, Hari R. The compassionate brain: humans detect intensity of pain from another's face. *Cereb Cortex* 2007;17:230-237.
- Salomons TV, Coan JA, Hunt SM, Backonja MM, Davidson RJ. Voluntary facial displays of pain increase suffering in response to nociceptive stimulation. *J Pain* 2008;9:443-448.
- Salomons TV, Johnstone T, Backonja MM, Davidson RJ. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci* 2004;24:7199-7203.
- Sanchez-Montero F. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. In: Muriel Villoria C, Madrid Arias J, editors. *Estudio y tratamiento del dolor Agudo y Crónico*. Tomo I. Madrid: ELA S.L; 1994: 25.
- Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, Rousson V, Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain* 2006;129:55-64.
- Seminowicz DA, Davis KD. A re-examination of pain-cognition interactions: implications for neuroimaging. *Pain* 2007;130:8-13.
- Simon D, Craig KD, Gosselin F, Belin P, Rainville P. Recognition and discrimination of prototypical dynamic expressions of pain and emotions. *Pain* 2008;135:55-64.
- Simon D, Craig KD, Miltner WH, Rainville P. Brain responses to dynamic facial expressions of pain. *Pain* 2006;126:309-318.
- Sitges C, Bornas X, Llabres J, Noguera M, Montoya P. Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients. *Int J Psychophysiol.* 2010;77:176-183.
- Sitges C, Garcia-Herrera M, Pericas M, Collado D, Truyols M, Montoya P. Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients. *J Affect Disord* 2007;104:73-82.
- Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *The State-Trait Anxiety Inventory (STAI): test manual*. Palo Alto CA: Consulting Psychologists Press, 1970.
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;105:215-222.
- Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2008;12:1078-1089.
- Sundgren PC, Petrou M, Harris RE, Fan X, Foerster B, Mehrotra N, et al. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction

- anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Acad.Radiol.* 2007;14:839-846.
- Tore Gran J. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003;17:547-561.
- Tracey I, Mantyh PW. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 2007;55:377-391.
- Turk DC, Dworkin RH, Revicki D, Harding G, Burke LB, Cella D, et al. Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. *Pain* 2008;137:276-285.
- Valet M, Gundel H, Sprenger T, Sorg C, Muhlau M, Zimmer C, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med* 2009;71:49-56.
- Vallejo M. Emociones y dolor. *Revista Sociedad Española del Dolor* 2000;7:3-5.
- van Middendorp H, Lumley MA, Jacobs JW, van Doornen LJ, Bijlsma JW, Geenen R. Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2008;64:159-167.
- Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:533-544.
- Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988;54:1063-1070.
- Wiech K, Lin CS, Brodersen KH, Bingel U, Ploner M, Tracey I. Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *J Neurosci* 2010;30:16324-16331.
- Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci* 2008;12:306-313.
- Williams AC. Facial expression of pain: an evolutionary account. *Behav Brain Sci* 2002;25:439-55; discussion 455-88.
- Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain* 2009;10:777-791.
- Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8:224.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
- Ziv M, Tomer R, Defrin R, Hendler T. Individual sensitivity to pain expectancy is related to differential activation of the hippocampus and amygdala. *Hum Brain Mapp* 2010;31:326-338.