



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2016

**MODULACIÓN DEL SISTEMA DEFENSIVO EN PACIENTES
CON FIBROMIALGIA**

Francisca Victoria Rosselló Muntaner



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2016

**MODULACIÓN DEL SISTEMA DEFENSIVO EN PACIENTES
CON FIBROMIALGIA**

Francisca Victoria Rosselló Muntaner

Programa de Doctorado en Neurociencias

Directores: Dr. Pedro José Montoya Jiménez y Dr. Miguel Ángel
Muñoz García

Tutor: Dr. Pedro José Montoya Jiménez

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

El presente trabajo de tesis doctoral se realizó en el Programa de Doctorado en Neurociencias de la Universitat de les Illes Balears y se presenta en formato de monografía. No obstante, el apartado de Resultados incluye cuatro estudios presentados en formato de publicación para ser enviados a una revista de impacto científico, así como la traducción al castellano de uno de los estudios ya publicados. Este último estudio tiene la siguiente referencia bibliográfica:

- **Rosselló, F.,** Muñoz, M.A., Duscheck, S., & Montoya, P. (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine, 77*, 721-732. doi: 10.1097/PSY.0000000000000217 (factor de impacto de 3.473 / Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2014).



Universitat
de les Illes Balears

El Dr. Pedro José Montoya Jiménez , Catedrático de Psicobiología por la Universitat de les Illes Balears (UIB) y director del grupo de investigación en Neurociencia Cognitivoafectiva y Psicología Clínica del Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut (IUNICS) de la Universitat de les Illes Balerars y el Dr. Miguel Ángel Muñoz García, Profesor Contratado Doctor por la Universidad de Granada (UGR), como directores de la presente Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “Modulación del sistema defensivo en pacientes con fibromialgia” ha sido desarrollado por Francisca Victoria Rosselló Muntaner en el Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut de la Universitat de les Illes Balears, para la obtención del grado de Doctora en Neurociencias.

Palma, Mayo de 2016

Dr. Pedro J. Montoya Jiménez

Dr. Miguel A. Muñoz García

AGRADECIMIENTOS

Permítanme, en unas pocas líneas, mostrar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible que este trabajo pudiera llevarse a cabo.

En primer lugar quiero mostrar mi agradecimiento a los directores de esta tesis doctoral, al Dr. Pedro Montoya y al Dr. Miguel Ángel Muñoz, por los conocimientos que han compartido conmigo, sus correcciones y consejos, además de mostrarme un campo nuevo para mí y permitirme crecer en él.

Un especial agradecimiento a las participantes de los estudios, a las asociaciones de pacientes, a las asociaciones culturales y sin ánimo de lucro, a la Unidad de dolor del Hospital Universitario de Son Espases, en especial al Dr. Ribera, ya que sin ellos esta tesis no se habría podido llevar a cabo.

No puedo dejar de agradecer el apoyo recibido de todos y cada uno de mis compañeros de laboratorio. A Carol, por aconsejarme, por apoyarme, por enseñarme cómo ser una buena investigadora, una buena docente y una mejor persona. Ya sabes que soy una fan. A Maria, Alfonso, Aina y Blanca, con los que no solo he compartido horas interminables en el despacho, canciones contagiosas, búsquedas absurdas en *Google*, y alguna que otra *conversación* hablando sola, sino que con ellos he crecido como persona. Gracias por aguantarme durante todos estos años, en los buenos y en los malos momentos, por tantas risas, y alguna que otra lágrima, por tantos y tan sabios consejos; gracias y mil veces gracias. Agradecer también a Noemí, Ana González, Joan Femenia, Ignasi, Anna Zamorano, Juan Gea, Mer, Ana Mantecón, Joanllo, Belén, Alejandro e Isis su apoyo, gracias por haberme mostrado y acompañado en este largo camino, con vosotros ha sido más fácil.

Debo dar las gracias a también, a "*ses meves nines del Molinet*" por los ratos de desconexión, a veces tan necesarios. Gracias por compartir tantos buenos momentos, por tantas experiencias, y alguna pequeña locura, y sobre todo, por tantos y tan buenos recuerdos.

Como no podría ser de otra manera, quiero mostrar mi eterno agradecimiento a mi familia. No tengo palabras suficientes para agradeceros vuestro apoyo incondicional, vuestros consejos, por estar a mi lado durante todos los días de mi vida, por enseñarme a no rendirme nunca a pesar de las dificultades, por preocuparos por mí, por hacerme las cosas fáciles y quitar las piedras que aparecían en el camino. Muchas gracias por ayudarme a ser la persona en la que me he convertido, sin vosotros nunca hubiera sido posible.

Darte las gracias también a ti, Pedro, por tu comprensión, por tu apoyo, por tu paciencia, por tu flexibilidad, por entender mis prioridades, por alegrarte por mis logros y recoger los pedazos de mis fracasos. Gracias por darme mi espacio en aquellos momentos que lo necesitaba, por esas sonrisas, incluso cuando eran más difíciles. En definitiva, mil gracias por estar a mi lado durante este viaje.

Finalmente, muchas gracias (y perdón) a todos aquellos que me haya podido olvidar.

Xisca Rosselló

Universitat de les Illes Balears

Palma, Mayo de 2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
RESUM.....	3
ABSTRACT	5
SIGLAS, ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	7
1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA	11
1.1. Dolor crónico y síndrome de fibromialgia	11
1.1.1. Definición de dolor crónico	11
1.1.2. Definición de fibromialgia	12
1.2. El estudio científico de la emoción.....	14
1.2.1. El sistema defensivo: El modelo Bio-informacional	14
1.2.2. Correlatos psicofisiológicos del sistema defensivo	16
1.3. Alteraciones del sistema defensivo en pacientes con fibromialgia.....	22
1.3.1. Alteraciones en los reflejos defensivos en pacientes con fibromialgia	22
1.3.2. Alteraciones en las respuestas del SNA y en la HRV en pacientes con fibromialgia	23
1.3.3. Alteraciones en las respuestas del SNC en pacientes con fibromialgia: potenciales evocados y bandas de frecuencia del EEG	25
1.4. Modulación del sistema defensivo a través de la terapia cognitivo -conductual.....	26
1.4.1. Terapia psicológica en el dolor crónico	26
1.4.2. La efectividad de la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento de la FM	28
2. OBJETIVOS GENERALES E HIPÓTESIS	31
3. MÉTODO.....	35
3.1. Participantes.....	35
3.2. Medidas de autoinforme.....	36
3.2.1. Evaluación de las características clínicas de salud y el dolor crónico.....	38
3.2.2. Evaluación de las características emocionales	41
3.2.3. Evaluación de las actitudes hacia el dolor y estrategias de afrontamiento	43
3.2.4. Otros instrumentos autoinformados.....	45
3.3. Tareas experimentales	46

3.3.1. Tarea para examinar cambios en la variabilidad de la tasa cardíaca	47
3.3.2. Inducción emocional mediante entornos virtuales	48
3.3.3. Reflejos defensivos: reflejo de sobresalto y respuesta cardíaca de defensa	50
3.3.4. Intervención cognitivo-conductual.....	51
3.4. Medidas psicofisiológicas	51
3.4.1. Electroencefalografía	51
3.4.2. Electromiografía	52
3.4.3. Electrocardiografía	52
4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE MODULACIÓN DEL SISTEMA DEFENSIVO EN	
PACIENTES CON FIBROMIALGIA.....	55
4.1. Estudio 1: Disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor	
crónico.....	55
4.1.1. Introducción	55
4.1.2. Metodología	56
4.1.3. Resultados	60
4.1.4. Discusión	68
4.2. Estudio 2: Variabilidad de la tasa cardíaca y nivel de dolor, fatiga y ánimo en pacientes	
con dolor crónico de espalda y fibromialgia durante 4 semanas.....	73
4.2.1. Introducción	73
4.2.2. Metodología	74
4.2.3. Resultados	78
4.2.4. Discusión	88
4.3. Estudio 3: Modulación afectiva de las respuestas cerebrales y autonómicas en pacientes	
con fibromialgia.....	93
4.3.1. Introducción	93
4.3.2. Metodología	95
4.3.3. Resultados	101
4.3.4. Discusión	107
4.4. Estudio 4: Aumento de la variabilidad de la tasa cardíaca y mejora del estado de ánimo	
tras una intervención cognitivo-conductual en pacientes con fibromialgia	115
4.4.1. Introducción	115
4.4.2. Metodología	117
4.4.3. Resultados	124
4.4.4. Discusión	134

5. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES.....	139
5.1. Discusión general	139
5.2. Limitaciones	145
5.3. Líneas de trabajo futuras.....	149
5.4. Conclusiones.....	151
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	155
ANEXOS	183

RESUMEN

El objetivo de esta tesis doctoral ha sido estudiar la respuesta del sistema defensivo en pacientes con fibromialgia a través de diferentes índices psicofisiológicos: los reflejos defensivos, la variabilidad de la tasa cardíaca y las oscilaciones cerebrales. Asimismo, se ha examinado si una intervención cognitivo-conductual puede modificar las alteraciones fisiológicas, afectivas y conductuales que presentan estas pacientes. Para ello se han llevado a cabo cuatro estudios. Los dos primeros se centraron en estudiar la respuesta del sistema nervioso autónomo mediante diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fibromialgia, pacientes con dolor crónico de espalda y voluntarias sanas bajo tres condiciones experimentales: reposo, prestando atención al dolor y durante un período de respiración pausada. El primer estudio indicó que, en general, ambos grupos de pacientes con dolor crónico (fibromialgia y dolor crónico de espalda) mostraron una reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca en comparación con las voluntarias sanas. Además, las pacientes con fibromialgia exhibieron un aumento de la variabilidad de la tasa cardíaca cuando estaban prestando atención al dolor. El segundo estudio evaluó la estabilidad de los índices de variabilidad de la tasa cardíaca a lo largo del tiempo, así como también si la gravedad de la sintomatología se relacionaba con los cambios en la variabilidad de la tasa cardíaca. Los resultados de dicho estudio mostraron que la disminución estable de la variabilidad de la tasa cardíaca era más marcada en las pacientes con fibromialgia que en las pacientes con dolor crónico de espalda. Además, se observó que la disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca correlacionaba con niveles elevados de dolor y fatiga en las pacientes con dolor crónico de espalda, pero no en las pacientes con fibromialgia. El tercer estudio puso de manifiesto que las pacientes con fibromialgia presentaban una disminución significativa en la modulación afectiva de los reflejos defensivos y de la actividad autonómica parasimpática, así como un aumento significativo de la potencia espectral de las oscilaciones cerebrales durante una condición experimental de inducción emocional mediante entornos virtuales. Finalmente, el cuarto estudio reveló que las pacientes con fibromialgia mejoraban el estado de ánimo, reducían el nivel de interferencia provocado por el dolor y aumentaban la variabilidad de la tasa cardíaca después de una intervención cognitivo-conductual. Los hallazgos de estos estudios parecen sugerir que las pacientes con fibromialgia presentan alteraciones significativas en las respuestas del sistema defensivo en diferentes contextos y, además, que dichas alteraciones parecen ser modificables mediante una intervención cognitivo-conductual.

RESUM

L'objectiu d'aquesta tesi doctoral ha estat estudiar la resposta del sistema defensiu a pacients amb fibromiàlgia a través de diferents índexs psicofisiològics: els reflexos defensius, la variabilitat de la taxa cardíaca i les oscil·lacions cerebrals. Així mateix, s'ha examinat si una intervenció cognitiva conductual pot modificar les alteracions fisiològiques, afectives i conductuals que presenten aquestes pacients. Amb aquesta intenció, s'han dut a terme quatre estudis. Els dos primers es van centrar a estudiar la resposta del sistema nerviós autònom mitjançant diferents índexs de variabilitat de la taxa cardíaca a pacients amb fibromiàlgia, pacients amb dolor crònic d'esquena i voluntàries sanes durant tres condicions experimentals: repòs, prestant atenció al dolor i durant un període de respiració pautaada. El primer estudi va indicar que, en general, ambdós grups de pacients amb dolor crònic (fibromiàlgia i dolor crònic d'esquena) mostraren una reducció de la variabilitat de la taxa cardíaca en comparació amb les voluntàries sanes. A més, les pacients amb fibromiàlgia exhibiren un augment de la variabilitat de la taxa cardíaca quan aquestes prestaven atenció al dolor. El segon estudi avaluà l'estabilitat dels índexs de variabilitat de la taxa cardíaca al llarg del temps, així com si la gravetat de la simptomatologia estava relacionada amb els canvis a la variabilitat de la taxa cardíaca. Els resultats de l'estudi mostraren que la disminució estable de la variabilitat de la taxa cardíaca va ser més marcada en les pacients amb fibromiàlgia que en les pacients amb dolor crònic d'esquena. A més, s'observà que la disminució de la variabilitat de la taxa cardíaca correlacionava amb nivells elevats de dolor i fatiga a les pacients amb dolor crònic d'esquena, però no en el cas de les pacients amb fibromiàlgia. El tercer estudi posà de manifest que les pacients amb fibromiàlgia presentaven una reducció significativa en la modulació afectiva dels reflexos defensius i de l'activitat autònoma parasimpàtica, així com un augment significatiu de la potència espectral de les oscil·lacions cerebrals durant una condició experimental d'inducció emocional mitjançant entorns virtuals. En darrer lloc, el quart estudi revelà que les pacients amb fibromiàlgia milloraven l'estat d'ànim, reduïen el nivell d'interferència provocat pel dolor i augmentaven la variabilitat de la taxa cardíaca després d'una intervenció cognitiva conductual. Les troballes d'aquests estudis pareixen suggerir que les pacients amb fibromiàlgia presenten alteracions significatives en les respostes del sistema defensiu en diferents contextos i, que a més, aquestes alteracions poden modificar-se mitjançant una intervenció cognitiva conductual.

ABSTRACT

The aim of this thesis was to study the response of the defensive system in patients with fibromyalgia through different psychophysiological indexes: defensive reflexes, heart rate variability and brain oscillations. Additionally, we have studied whether a cognitive-behavioral intervention could modify physiological, emotional and behavioral disorders of these patients. For this purpose, we have conducted four studies. The first two ones were focused on the study of the autonomic nervous system response by using heart rate variability indices in patients with fibromyalgia, patients with chronic back pain and healthy volunteers under three experimental conditions: rest, paying attention to pain and during paced breathing. The first study showed that both groups of patients (fibromyalgia and chronic back pain) exhibited lower heart rate variability than healthy volunteers. In addition, patients with fibromyalgia showed an increase in heart rate variability when they were paying attention to their own pain. The second study evaluated the stability of the heart rate variability indices over time, as well as whether the severity of the symptoms was related to changes in heart rate variability. The results of this study indicated that the steady decrease in heart rate variability was more pronounced in patients with fibromyalgia than in patients with chronic back pain. Moreover, it was observed that this reduction correlated with high levels of pain and fatigue in patients with chronic back pain, but not in patients with fibromyalgia. The third study showed that patients with fibromyalgia had a significant decrease in affective modulation of defensive reflexes and parasympathetic autonomic activity and a significant increase in spectral power of brain oscillations during an emotional induction task by using virtual environments. Finally, it was found that patients with fibromyalgia improved their mood, reduced their pain interference and increased their heart rate variability after a cognitive behavioral intervention. The findings of these studies seem to suggest that patients with fibromyalgia have significant disturbances in the defense system responses in different contexts and that these perturbations can be modified using a cognitive behavioral intervention.

SIGLAS, ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AINE	Antinflamatorio no esteroideo
APS	<i>American Pain Society</i>
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory-II</i>
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CPCI	<i>Chronic Pain Coping Inventory</i>
dB	Decibelios
DCE	Dolor crónico de espalda
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EMMA	<i>Engaging Media for Mental Health Applications</i>
EOG	Electrooculograma
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
FIQ	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>
FM	Fibromialgia
HF	<i>High frequency</i>
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
Hz	Hercios
IAPS	<i>International Affective Picture System</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>

IBI	<i>Interbeat Interval</i>
IMC	Índice de masa corporal
IMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
kΩ	kiloohmio
LF	<i>Low frequency</i>
Ln	Logaritmo natural
MPQ	<i>McGill Pain Questionnaire</i>
ms	Milisegundos
NHWS	National Health and Wellness Survey
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials</i>
PANAS	<i>Positive and Negative Affect Schedule</i>
PBQ	<i>Pain Behavior Questionnaire</i>
POMS	<i>Profile of Mood States</i>
RMSSD	<i>Root-mean square of the difference of successive RR intervals</i>
RSQ	<i>Resting State Questionnaire</i>
RV	Realidad Virtual
SAM	<i>Self-Assessment Manikin</i>
SDNN	<i>Standard deviations of the mean RR intervals</i>
SF-36	Cuestionario de Salud SF-36
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SOPA-32	<i>Survey of Pain Attitudes-32</i>
STAI	<i>State - Trait Anxiety Inventory</i>

SUS	Cuestionario de Slater, Usoh & Steed
TCC	Terapia Cognitivo-Conductual
TSST	<i>Trier Social Stress Test</i>
VLF	<i>Very low frequency</i>
VS	Voluntarias sanas
WHYMPI	<i>West Haven – Yale Multidimensional Pain Inventory</i>

1. INTRODUCCIÓN TEÓRICA

Este trabajo de tesis doctoral examina las alteraciones fisiológicas relacionadas con el sistema defensivo que presentan las pacientes con dolor crónico y, en especial, las pacientes con fibromialgia. La presente introducción teórica pretende ofrecer una visión breve y concisa sobre cuáles han sido las líneas principales que han llevado al planteamiento y desarrollo de los objetivos, hipótesis y métodos de este trabajo. En primer lugar, se describen las características más relevantes del dolor crónico y el síndrome de fibromialgia. En segundo lugar, se esboza el modelo psicofisiológico que se ha utilizado en este trabajo para el estudio del sistema defensivo. Finalmente, los dos últimos subapartados se dedican a poner de manifiesto cuáles eran los conocimientos previos sobre las alteraciones del sistema defensivo que presentan las personas que padecen fibromialgia, así como sobre la posibilidad de modular las respuestas de dicho sistema mediante técnicas cognitivo-conductuales.

1.1. DOLOR CRÓNICO Y SÍNDROME DE FIBROMIALGIA

1.1.1. DEFINICIÓN DE DOLOR CRÓNICO

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño” (Merskey & Bogduk, 1994). Esta concepción implica, evidentemente, que el dolor debe entenderse como un síntoma cuyo objetivo es avisar ante un posible daño favoreciendo la supervivencia del individuo, pero también señala que se trata de un fenómeno multidimensional, fuertemente influenciado por factores psicosociales. Esta función adaptativa tiene sentido en el caso del dolor agudo, cuya aparición es repentina, posee una causa identificable y una duración limitada. Sin embargo, la sensación dolorosa puede llegar a prolongarse más allá de la curación de la lesión o el daño y, frecuentemente, no puede identificarse un causa fisiopatológica clara. En estos casos, el dolor se convierte en un síndrome crónico. En términos operativos, la IASP define el dolor crónico como aquel que se mantiene durante seis meses o más. Cuando esto sucede, además de perder su utilidad adaptativa, produce cambios importantes en la vida de quien lo padece, afectando a la esfera social, emocional y cognitiva. Así, las personas que padecen dolor crónico presentan, en la mayoría de ocasiones, una disminución de la calidad de vida, trastornos de ansiedad y del estado de ánimo (Bartley, Rhudy, & Williams, 2009).

Según los resultados de la *National Health and Wellness Survey* (NHWS) realizada en 2010, el 17.25% (6.10 millones) de españoles mayores de 18 años sufrió algún tipo dolor en el último mes, mientras que el 6.95% lo experimentó a diario (Langley, Ruiz-Iban, Tornero Molina, De Andres, & González-Escalada Castellón, 2011). Este hecho representa no solo una carga para los individuos que lo sufren, sino también para sus allegados y para la sociedad en general, por lo que la investigación en este campo resulta enormemente necesaria.

Existen diferentes perspectivas para explicar los mecanismos fisiológicos implicados en el mantenimiento del dolor crónico a lo largo del tiempo. Entre ellas destacan: las alteraciones en el mecanismo de respuesta ante los estresores mediante el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (McEwen & Kalia, 2010), las alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo (SNA) (Martínez-Lavín & Vargas, 2009), la inflamación neurogénica a través de la activación de la glía (DeLeo & Yeziarski, 2001), la pérdida de sustancia gris (Apkarian et al., 2004), la sensibilización de los nociceptores periféricos (Schaible, Ebersberger, & Natura, 2011), la sensibilización o hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002), o la presencia de alteraciones en los sistemas endógenos de modulación del dolor (DeSantana & Sluka, 2008; Lee, Nassikas, & Clauw, 2011). Aunque cada perspectiva pretende dar una explicación integral sobre el dolor crónico, tomar en consideración solo una de ellas permite tener una visión bastante parcial del fenómeno, obviando otros aspectos relevantes en su comprensión. En este contexto, el síndrome de la fibromialgia constituye un buen ejemplo de trastorno en el que se ha estudiado el fenómeno del dolor crónico desde estas diferentes perspectivas.

1.1.2. DEFINICIÓN DE FIBROMIALGIA

La fibromialgia (FM) ha sido definida como un síndrome caracterizado por dolor crónico generalizado, alteraciones en el sueño, fatiga, alteraciones cognitivas y afectivas (Wolfe & Häuser, 2011). En los últimos años, la FM ha adquirido cada vez mayor importancia debido a que es una condición de dolor crónico con una alta prevalencia entre los adultos. El estudio EPISER (Mas, Carmona, Valverde, & Ribas, 2008) estimó que en España un 2.4% de la población general mayor de 20 años presenta FM, siendo más prevalente en mujeres (4.2%) que en hombres (0.2%) y oscilando en un rango de edad entre los 40 y los 49 años.

Wolfe y colaboradores (1990) establecieron los primeros criterios diagnósticos para el síndrome de FM. Éstos incluían presentar un historia de dolor generalizado de una duración igual o superior a tres meses que afectara a ambos lados del cuerpo, por arriba y por debajo

de la cintura, además de un umbral de dolor alterado que refleja una mayor sensibilidad en, al menos, 11 de los 18 puntos sensibles específicos (Wolfe et al., 1990). Debido a que las características centrales de la fibromialgia eran similares a las de otros síndromes somáticos funcionales, a principios de esta década, se establecieron nuevos criterios diagnósticos para la FM (Wolfe & Häuser, 2011). De acuerdo con esta nueva definición, la valoración autoinformada del dolor y la evaluación de las alteraciones emocionales y cognitivas se establecieron como criterios fundamentales del diagnóstico de la fibromialgia, en detrimento de la evaluación de los puntos sensibles. Actualmente, el síndrome de FM se define por la presencia de dolor músculo-esquelético crónico y localizado de forma difusa en diferentes partes del cuerpo, así como por hiperalgesia y alodinia, rigidez por la mañana, insomnio, fatiga, problemas cognitivos y, frecuentemente, depresión y dolor de cabeza (Wolfe & Häuser, 2011).

A pesar que la patogénesis de la FM aún no está clara, se han propuesto como hipótesis explicativas la sensibilización periférica y central (Lee et al., 2011; Nielsen & Henriksson, 2007; Staud, 2011), las alteraciones en las vías facilitadoras e inhibitorias del dolor (Nielsen & Henriksson, 2007), los cambios morfológicos y funcionales en los nociceptores, la alteración en la percepción y la somatización (Sarnthein, Stern, Aufenberg, Rousson, & Jeanmonod, 2006). También se ha planteado que las alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo podrían tener gran importancia en la patogénesis de la FM, desencadenando algunos de los síntomas más comunes como el dolor, la fatiga, el insomnio, los trastornos del estado de ánimo, la debilidad y la intolerancia ortostática. Además, diversos estudios han informado de la existencia de hiporeactividad del SNA y del eje hipotalámico-pituitario-adrenal en respuesta al estrés en los pacientes con FM (Staud, 2011). Por su parte, Nielsen & Herrkson (2007) apuntaron que la mayoría de los síntomas presentes en FM pueden explicarse como conexiones bidireccionales entre el sistema nervioso, el sistema inmune, el sistema que regula el sueño y el sistema regulatorio del estrés.

Los factores sociales y emocionales juegan también un papel importante en el síndrome de FM. Aunque dichos factores no tienen por qué ser la causa primaria de la hipersensibilidad al dolor (Nielsen & Henriksson, 2007), ciertos estilos cognitivos como el catastrofismo o la hipervigilancia se han relacionado con un aumento de la intensidad y extensión de la sensación dolorosa (Keefe, Rumble, Scipio, Giordano, & Perri, 2004; Turner, Jensen, & Romano, 2000). Por otra parte, parece existir un círculo vicioso mediante el cual una reducción en la actividad física, la aparición de pensamientos desadaptativos y la pérdida de relaciones sociales podrían conducir a un aumento de la sintomatología de la FM. A su vez, esta situación podría conllevar la aparición de alteraciones conductuales y emocionales afectando a la calidad de vida, al

estado emocional (Gormsen, Rosenberg, Bach, & Jensen, 2010) y, a la participación en la vida social y profesional del paciente (Bernard, Prince, & Edsall, 2000).

1.2. EL ESTUDIO CIENTÍFICO DE LA EMOCIÓN

1.2.1. EL SISTEMA DEFENSIVO: EL MODELO BIO-INFORMACIONAL

El modelo Bio-informacional propuesto por Lang y sus colaboradores (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1997) considera que las emociones humanas son disposiciones a la acción que dependen de dos sistemas motivacionales opuestos: el sistema motivacional apetitivo y el sistema motivacional defensivo. Las emociones positivas se relacionan con el sistema motivacional apetitivo, que pone en marcha conductas de aproximación. Las emociones negativas, por su parte, se relacionarían con el sistema motivacional defensivo, que se asocia con las conductas de retirada, escape y defensa agresiva. Según Lang y colaboradores (2000), todas las expresiones emocionales están determinadas por el sistema motivacional dominante en un momento específico, dependiendo de la valoración que el individuo realiza del ambiente. Dichas valoraciones se llevan a cabo según dos dimensiones afectivas básicas: valencia y arousal. La valencia determinará el sistema motivacional activado (apetitivo o aversivo), mientras que el arousal determinará la fuerza de la activación de este sistema (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1998; Sánchez-Navarro, Martínez-Selva, Torrente, & Román, 2008). Así, los estímulos valorados como aversivos, caracterizados con una baja valencia y un alto arousal, ponen en marcha el sistema motivacional de defensa; mientras que los estímulos valorados como positivos, de alta valencia y alto arousal, activan el sistema motivacional apetitivo. Las respuestas resultantes de la activación del sistema motivacional pueden analizarse en tres niveles diferentes: (a) fisiológico (reacciones del sistema nervioso autónomo, respuestas hormonales, la actividad cerebral, etc.), (b) comportamental (conductas observables), y (c) cognitivo (experiencia subjetiva de la propia emoción y verbalizaciones) (Bradley, Codispoti, Cuthbert, & Lang, 2001).

Los estudios en modelos animales sobre los mecanismos neurofisiológicos implicados en el sistema motivacional defensivo han demostrado la existencia de una extensa red cerebral implicada en el procesamiento afectivo del miedo centrada en la amígdala (Davis, 1992; Lang et al., 1998; Lang, Davis, & Öhman, 2000). En el caso de estructuras subcorticales como el lecho de la estría terminal, el área tegmental ventral y el hipotálamo también se ha comprobado que éstas juegan un papel fundamental en la expresión del afecto negativo y la ansiedad. Es interesante observar como los mismos circuitos que están involucrados en la

modulación de las respuestas defensivas se encuentran también implicados en la modulación del dolor. En este sentido, algunos estudios neuroanatómicos en humanos han demostrado que la amígdala y la sustancia gris periacueductal son componentes esenciales en el circuitos de modulación aversiva de los reflejos defensivos y del dolor (Meagher, Arnau, & Rhudy, 2001; Price, 2000). Esta relación entre el sistema de defensa y el dolor apunta a que la activación del sistema motivacional de defensa se relaciona con un aumento de la nocicepción y del dolor, mientras que la activación del sistema motivacional apetitivo se asocia con la inhibición de los mismos (Bartley et al., 2009; Meagher et al., 2001). Diferentes estudios basados en la modulación emocional de estímulos afectivos han evidenciado que ante una estimulación aversiva se disminuye el umbral de dolor en comparación con una estimulación apetitiva o neutra (Meagher et al., 2001; Rosselló et al., 2011).

El estudio del procesamiento afectivo

En contextos de laboratorio, la visualización de imágenes con contenido emocional, por su rigor metodológico, ha sido uno de los procedimientos más utilizados en la investigación humana. Las imágenes afectivas son estímulos perceptuales complejos, altamente simbólicos, y cuentan con la ventaja de cubrir una gama más amplia de estados afectivos que los típicos ruidos y descargas eléctricas (limitados al polo aversivo del espectro afectivo). Además, estos estímulos tienen la ventaja de ser fácilmente presentados en contextos de laboratorio, permitiendo el control preciso de su momento y tiempo de exposición.

El Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS, *International Affective Picture System*) es una batería de fotografías validadas, con puntuaciones normativas de valencia y arousal, que se utiliza para analizar las respuestas emocionales desencadenadas mediante la potenciación de la activación del sistema motivacional apetitivo o defensivo (Bradley, Codispoti, Cuthbert, et al., 2001; Moltó et al., 1999; Vila et al., 2001). A pesar de que el uso de fotografías es el más extendido, también pueden utilizarse otros tipos de estímulos como sonidos, palabras, videos u olores para inducir el estado afectivo (Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008). Más recientemente, se ha empezado a usar la tecnología de realidad virtual como forma de inducción emocional con la intención de aumentar la validez ecológica y la sensación de inmersión (Bordnick et al., 2004, 2008; Bordnick, Graap, Copp, Brooks, & Ferrer, 2005). Aunque ya existen datos que avalan la eficacia del uso de esta tecnología en distintos trastornos psicológicos (Muñoz, Idrissi, Sánchez-Barrera, Fernández, & Vila, 2013; Powers & Emmelkamp, 2008; Seitz, Poyrazli,

Harrison, Flickinger, & Turkson, 2014), todavía son escasos los estudios que emplean dicha tecnología para analizar la respuesta emocional, subjetiva y fisiológica en humanos.

Los datos psicofisiológicos y conductuales han indicado que los estímulos emocionales (ya sean imágenes o entornos virtuales) son capaces de producir cambios mensurables en los sistemas autonómico, central, muscular y esquelético-reflejo, así como en el propio comportamiento de las personas. Estas respuestas fisiológicas, verbales y conductuales pueden ser organizadas en torno a las dimensiones de valencia y arousal, respaldando de forma empírica el modelo teórico y la organización bifásica de las emociones propuestos por Lang y colaboradores. La valencia ha sido definida como el nivel de agrado o desagrado que nos produce un estímulo y refleja la activación del sistema apetitivo o defensivo, respectivamente (Lang & Davis, 2006). Desde un punto de vista experimental, la valencia ha sido evaluada de manera subjetiva mediante autoinformes o escalas tipo Likert, que indican el grado de placer o displacer provocado por un estímulo. Desde un punto de vista fisiológico, diferentes índices han sido relacionados con la respuesta de valencia, como la electromiografía de las respuestas musculares faciales, la tasa cardíaca y la magnitud de los reflejos defensivos (Bartley et al., 2009; Bradley, Codispoti, Sabatinelli, & Lang, 2001; Vila et al., 2007). El arousal ha sido definido como el grado de activación y se ha medido mediante la valoración subjetiva usando los mismos instrumentos que se usan para la valoración de la valencia. Desde el punto de vista fisiológico, el nivel de arousal se ha evaluado mediante un índice fisiológico de activación autonómica como la conductancia eléctrica de la piel (Bartley et al., 2009).

1.2.2. CORRELATOS PSICOFISIOLOGICOS DEL SISTEMA DEFENSIVO

Reflejo motor de sobresalto y la respuesta cardíaca de defensa

El paradigma de modulación de los reflejos defensivos ha sido utilizado en múltiples ocasiones para analizar las respuestas del sistema defensivo. En general, este paradigma consiste en la presentación de un estímulo aversivo (sonido, shock eléctrico, soplo en el ojo) conjuntamente con un estímulo de una determinada valencia afectiva (agradable, desagradable o neutro). Diversos estímulos emocionales han sido usados para producir la modulación afectiva, tales como fotografías (Cuthbert, Schupp, Bradley, McManis, & Lang, 1998; Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990), películas (Gross & Levenson, 1995; Hagemann et al., 1999) o sonidos (Bradley & Lang, 2000). Los cambios en la respuesta fisiológica han sido interpretados en términos de la activación del sistema apetitivo o del sistema defensivo. Entre los reflejos más estudiados se encuentran el reflejo motor de sobresalto y la respuesta cardíaca de defensa.

El reflejo de sobresalto se ha definido como un patrón de activación motora provocado por una estimulación intensa e inesperada, que se produce entre los 20 y los 100 milisegundos después de la aparición del estímulo. En condiciones experimentales, el reflejo de sobresalto es provocado mediante un estímulo acústico abrupto (ruido blanco con una duración de 50 ms y una intensidad de 100 dB) y registrado mediante electromiografía del músculo orbicular (Cobos, García, Rius, & Vila, 2002). Los resultados experimentales han mostrado que la magnitud de la respuesta de parpadeo varía sistemáticamente en función del contexto emocional en el que se produce. Dicha modulación afectiva ha sido explicada como el resultado de una facilitación o *priming* motivacional, mediante la cual la congruencia o incongruencia entre el sistema motivacional activado por el estímulo afectivo y el sistema activado por el estímulo que produce el reflejo será la que determinará la magnitud de la respuesta del individuo. Así, la hipótesis del *priming* motivacional plantea que se observará una potenciación de la respuesta cuando entre el tipo de estímulo (defensivo o apetitivo) y el estado motivacional afectivo en el que se encuentre el organismo (defensivo o apetitivo) exista congruencia. Por el contrario, la respuesta se debilitará cuando exista incongruencia entre el tipo de estímulo y el estado motivacional afectivo (Lang et al., 2000). Desde esta perspectiva, el estímulo que provoca el reflejo de sobresalto es un estímulo intrínsecamente aversivo, por lo que se producirá un aumento o potenciación de la respuesta refleja cuando se aplique conjuntamente con otros estímulos desagradables. Por su parte, los estímulos agradables que inducen un estado emocional positivo provocarán la inhibición del reflejo de sobresalto (Cobos et al., 2002; Grillon & Baas, 2003; Lang et al., 1998; Sánchez et al., 2002; Vila et al., 2007). Además, algunos estudios han señalado que tanto la potenciación del reflejo de sobresalto ante imágenes desagradables como su inhibición ante imágenes agradables, son mayores cuando los estímulos emocionales que se utilizan son altamente activantes (Cuthbert, Bradley, & Lang, 1996).

En cuanto al sustrato neurobiológico de la potenciación del reflejo de sobresalto, Davis y colaboradores demostraron que las estructuras cerebrales que participan son las mismas que intervienen en el sistema defensivo (Davis, 1997). Por su parte, Lang y colaboradores (1997) señalaron que la amígdala es un mediador general de la conducta defensiva que sería responsable de las diferentes formas específicas de defensa. De esta forma, la potenciación del reflejo de sobresalto estaría mediada por el envío de eferencias desde la amígdala hacia la formación reticular, concretamente hacia el núcleo pontino-reticular caudal (Davis, 1997). Otras estructuras como la sustancia gris periacueductal, el hipocampo, el córtex prefrontal y el

córtex cingulado anterior también estarían involucradas en la potenciación del sobresalto (Bartley et al., 2009; Pissioti et al., 2003).

La respuesta cardíaca de defensa, por su parte, ha sido definida como un patrón complejo de cambios fásicos en la frecuencia cardíaca provocada por una estimulación sonora intensa y repentina de 500 milisegundos de duración. Dicha respuesta se caracteriza por componentes acelerativos y desacelerativos que aparecen de forma alterna durante los 80 segundos posteriores a la estimulación (Turpin, 1986; Vila, 1995). En particular, se produce una primera aceleración y desaceleración inicial que es seguida por una segunda aceleración y una segunda desaceleración más duraderas en el tiempo (Vila, 1995). Actualmente, se ha sugerido que la respuesta cardíaca de defensa representa la integración de un procesamiento tanto cognitivo como motivacional (Lang et al., 1997, 2000; Vila et al., 2007). Desde el punto de vista cognitivo, la respuesta cardíaca de defensa refleja los mecanismos que se desencadenan para aumentar o reducir la atención hacia el estímulo aversivo. Desde la perspectiva motivacional, se entiende que la respuesta cardíaca representa un mecanismo de movilización de energía. En este sentido, el primer componente acelerativo/desacelerativo de la respuesta cardíaca se ha relacionado con procesos atencionales dirigidos a la detección y el análisis de la posible amenaza (interrupción de la actividad y un aumento de la atención hacia los estímulos externos), mientras que el segundo componente acelerativo/desacelerativo se ha asociado a procesos de carácter motivacional dirigidos a facilitar las acciones defensivas de lucha o huida (Lang et al., 2000; Vila et al., 2003, 2007).

En cuanto a los mecanismos fisiológicos que subyacen a la respuesta cardíaca de defensa, se ha observado que los diferentes componentes que la caracterizan reciben diferentes influencias desde el SNA. Por una parte, el primer componente acelerativo/desacelerativo parece estar controlado por la rama parasimpática del SNA, provocando una inhibición durante la primera aceleración y una activación durante la siguiente desaceleración. El segundo componente de aceleración/desaceleración estaría controlado tanto por influencias simpáticas como parasimpáticas: se produciría una activación simpática acompañada de inhibición parasimpática durante la segunda aceleración e inhibición simpática acompañada de activación parasimpática durante la segunda desaceleración (Vila et al., 2007). A pesar de que los mecanismos corticales relacionados con la respuesta cardíaca de defensa han sido poco estudiados, parece que estos mecanismos estarían relacionados con la actividad de la amígdala (Sánchez-Navarro, Martínez-Selva, Román, & Ginesa, 2006) y sus proyecciones hacia el hipotálamo lateral para producir las respuestas autonómicas (Vila et al., 2007).

Tal y como sucede con el reflejo de sobresalto, la respuesta cardíaca de defensa puede ser modulada mediante estímulos afectivos (Sánchez et al., 2002). Así, por ejemplo, se ha probado que mientras que la visualización de imágenes agradables produce una atenuación general del patrón de la respuesta de defensa cardíaca, las imágenes desagradables provocan la desaparición de la primera desaceleración y un adelanto de la segunda aceleración, quedando así un único componente acelerativo seguido de una única desaceleración (Vila et al., 2007). De acuerdo con el modelo de la cascada defensiva (Lang et al., 1997), los estímulos desagradables activarían los componentes atencionales de la respuesta y provocarían el adelantamiento temporal de los componentes motivacionales para la preparación de las acciones defensivas del organismo. La modificación de la topografía de la respuesta cardíaca de defensa mediante estímulos desagradables apunta a que la modulación afectiva de esta respuesta también modifica los mecanismos fisiológicos subyacentes. Así, la mediación vagal responsable de la primera aceleración y desaceleración, en condiciones normales, quedaría bloqueada por la activación simpática provocada por el estímulo aversivo. De esta manera, el único patrón acelerativo de la respuesta cardíaca de defensa ante estímulos aversivos quedaría explicado por un mecanismo, fundamentalmente, del sistema nervioso simpático (Sánchez et al., 2002; Vila et al., 2007).

Variabilidad de la tasa cardíaca

La variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *heart rate variability*) se basa en el hecho de que la tasa cardíaca no se mantiene constante, sino que presenta fluctuaciones espontáneas alrededor de un valor promedio. Así, en condiciones de reposo, el electrocardiograma (ECG) de un individuo sano muestra variaciones en los intervalos RR. Una de las causas que producen dicha variabilidad es la arritmia sinusal respiratoria, que es el resultado de influencias parasimpáticas en el nodo sinusal durante la espiración. Asimismo, existen otros factores fisiológicos que pueden afectar a los intervalos RR como, por ejemplo, los ritmos del tronco cerebral, el reflejo baroreceptor o los *inputs* del sistema simpático y parasimpático (Lombardi, Malliani, Pagani, & Cerutti, 1996; Parati & Di Rienzo, 2003). Por otra parte, el ejercicio físico y las emociones también parecen influir en los intervalos RR y, por tanto, en la HRV (Hughes et al., 2008).

A partir del registro de tasa cardíaca se pueden obtener diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo y de la frecuencia. Los índices del dominio del tiempo más utilizados son la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN, *standard deviations of*

the mean RR interval) y la media cuadrática de la diferencia de los intervalos RR sucesivos (RMSSD, *root-mean square of the difference of successive RR intervals*). Dichos índices presentan altas correlaciones entre sí y proporcionan información sobre la actividad del SNA parasimpático (Staud, 2008). Los índices en el dominio de la frecuencia se basan en el análisis espectral de los datos derivados del ECG (Task Force, 1996) y permiten identificar las diferentes bandas de frecuencias asociadas a la actividad del SNA. Así, los índices en el dominio de la frecuencia más usados son la potencia de la banda de alta frecuencia (HF, *high frequency*) (0.2 a 0.4 Hz), la potencia de la banda de baja frecuencia (LF, *low frequency*) (0.04 a 0.2 Hz) y la potencia de la banda de muy baja frecuencia (VLF, *very low frequency*) (0.01 a 0.04 Hz). Aunque existe un acuerdo general del origen parasimpático de la banda HF, la interpretación del índice de la banda LF es controvertida (Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Reyes del Paso, Langewitz, Mulder, van Roon, & Duschek, 2013). Algunos autores han sugerido que la banda LF representa influencias simpáticas y parasimpáticas (Cohen et al., 2000; Staud, 2008), mientras que otros consideran que es un indicador de la actividad simpática (Martínez-Lavín, Hermosillo, Rosas, & Soto, 1998; Montano et al., 2009) o de la actividad parasimpática (Appelhans & Luecken, 2008; Reyes del Paso et al., 2013). En un intento por aportar luz al tema, Reyes del Paso y colaboradores (2013) revisaron como variaba la potencia de la banda LF ante diferentes tipos de manipulación de la actividad del SNA. En ningún caso, estos autores encontraron evidencias que confirmaran el origen simpático de la banda LF por lo que concluyeron que su origen debía ser parasimpático (Reyes del Paso et al., 2013). Por su parte, la banda VLF se ha relacionado con procesos de termorregulación, la actividad vasomotora periférica y el sistema de renina-angiotensina (Staud, 2008).

Desde el punto de vista psicofisiológico, la HRV ha sido interpretada como un marcador de la capacidad adaptativa al estrés, tanto agudo como crónico. Así, la percepción de amenaza provoca una reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca (Negrão, Deuster, Gold, Singh, & Chrousos, 2000). Cabe destacar que mientras que el estrés agudo solo provoca una reducción de la HRV a corto plazo, el estrés crónico se asocia con una reducción a largo plazo, probablemente debido a una disminución de la actividad parasimpática y una hiperactividad del sistema simpático (Staud, 2008). Por otro lado, un tono vagal crónicamente bajo vinculado a una menor variabilidad de la tasa cardíaca se ha relacionado con trastornos de desregulación emocional (p. ej., trastornos ansioso-depresivos) (Porges, 2007; Thayer & Lane, 2000).

Actividad del SNC: potenciales evocados y bandas de frecuencia del EEG

Varios estudios han mostrado que el procesamiento de la información emocional provoca cambios específicos en la actividad del SNC, ya sea mediante el registro de potenciales evocados o por medio del análisis de las oscilaciones cerebrales (Balconi, Brambilla, & Falbo, 2009; Balconi & Lucchiari, 2008; Karakaş, Erzenin, & Başar, 2000; Knyazev, 2007; Lang, 1980; Sitges et al., 2007). Los potenciales evocados muestran un patrón relacionado con la dimensión de arousal, observándose respuestas corticales lentas de mayor amplitud ante las imágenes evaluadas como altamente activantes, comparadas con las neutras (Lang et al., 1998). Así, las diferentes investigaciones han evidenciado un aumento de la amplitud de los componentes P200, P300 y LPP ante estímulos de alto arousal (Knyazev, 2007; Lang et al., 1998; Sitges et al., 2007). Estos datos sugieren que los estímulos altamente activantes requieren más recursos cognitivos para su procesamiento, por lo que aumentan la activación cerebral (Cuthbert et al., 1998; Schupp, Cuthbert, Bradley, Birbaumer, & Lang, 1997; Sitges et al., 2007).

El estudio de las oscilaciones cerebrales ha permitido relacionar determinadas bandas de frecuencia del electroencefalograma (EEG) con diferentes aspectos del procesamiento emocional (Balconi et al., 2009; Balconi & Lucchiari, 2008; Karakaş et al., 2000; Knyazev, 2007). Así, por ejemplo, se ha indicado que la actividad de la banda de frecuencia theta (4 - 8 Hz) estaría asociada con el procesamiento de la información emocional. Una de las primeras evidencias de este hecho radica en que la mayoría de zonas donde se genera la actividad theta pertenecen al sistema límbico, el hipocampo y el córtex prefrontal (Knyazev, 2007). Por otro lado, Aftanas y colaboradores (2001) estudiaron las respuestas oscilatorias del EEG ante imágenes del IAPS. Los resultados apuntaron a que las imágenes agradables y desagradables producen un aumento de la potencia de la banda theta en comparación con las imágenes neutras (Aftanas, Varlamov, Pavlov, Makhnev, & Reva, 2001). Otros estudios realizados con exposiciones prolongadas a estímulos emocionales confirmaron la existencia de una mayor sincronización de potencia en la banda theta ante estímulos emocionales comparados con estímulos neutros (Krause, Viemerö, Rosenqvist, Sillanmäki, & Åström, 2000). Por su parte, la frecuencia delta (0.5 – 4 Hz) se ha relacionado también con el procesamiento emocional de los estímulos, sobre todo con procesos motivacionales (Karakas et al., 2000; Knyazev, 2007). La generación de las oscilaciones delta parece estar relacionada con la activación del sistema de recompensa del cerebro (área tegmental ventral, núcleo acumbens, formación reticular y el córtex prefrontal ventromedial) y cuya función principal sería la de detectar la relevancia de los estímulos y su valor reforzante (Knyazev, 2007). Por lo que se refiere a la frecuencia alfa (8 -

12 Hz), tradicionalmente se ha considerado que su potenciación es inversa a la activación del individuo. Recientemente, ha sido reinterpretada como un índice de inhibición de procesos cognitivos innecesarios que entran en conflicto con la tarea principal (Knyazev, 2007). Asimismo, se ha demostrado que los estímulos de peligro desencadenan una alta desincronización de esta frecuencia (Balconi et al., 2009). En relación a la banda de frecuencia beta (13 - 30 Hz), no se ha encontrado evidencia hasta la fecha de su relación con el procesamiento afectivo (Balconi et al., 2009; Knyazev, 2007). Finalmente, se ha observado un aumento de la potencia de la frecuencia gamma (por encima de 31 Hz) ante estímulos con alto nivel de arousal (Balconi & Lucchiari, 2008).

1.3. ALTERACIONES DEL SISTEMA DEFENSIVO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Como se ha apuntado con anterioridad, el dolor crónico y el síndrome de fibromialgia se han asociado con alteraciones en el procesamiento de la información emocional. Dichas alteraciones se manifiestan con un elevado nivel de estrés y una mayor vulnerabilidad ante los efectos del estado de ánimo negativo (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007) que, a su vez, podrían relacionarse con la alta prevalencia de los trastornos afectivos como la depresión y la ansiedad en dichos pacientes (Okifuji & Turk, 2002). Además, estudios anteriores han señalado que los pacientes con fibromialgia presentan sesgos atencionales hacia la información negativa y dolorosa, así como una hipervigilancia hacia las sensaciones corporales, interpretando aquellas sensaciones ambiguas como dañinas (Duschek, Werner, Limbert, Winkelmann, & Montoya, 2014; Peters, Vlaeyen, & Van Drunen, 2000; Pincus & Morley, 2001; Sitges et al., 2007). Bartley y colaboradores (2009) estudiaron las respuestas ante la presentación de imágenes del IAPS en pacientes con FM y voluntarios sanos. Los resultados indicaron que las imágenes amenazantes provocaban una mayor respuesta subjetiva de desagrado y una mayor actividad del músculo corrugador en pacientes con FM. Según los autores, estos datos indicaban que dichos pacientes muestran más facilidad para atender a estímulos aversivos y potencialmente amenazadores, lo que, a su vez, sugiere la posible existencia de alteraciones en los circuitos centrales del sistema defensivo (Bartley et al., 2009).

1.3.1. ALTERACIONES EN LOS REFLEJOS DEFENSIVOS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Aunque la modulación de los reflejos defensivos constituye un procedimiento útil para probar la hipótesis de una activación anómala de los sistemas motivacionales defensivo y apetitivo, la investigación en pacientes con FM sigue siendo escasa y contradictoria. Dos estudios han

demostrado que no existen diferencias entre pacientes con FM y voluntarios sanos en la respuesta de parpadeo de sobresalto ante sonidos inesperados e intensos (Bartley et al., 2009) o en las valoraciones subjetivas de dolor inducido experimentalmente mientras los sujetos están viendo fotografías desagradables (Arnold et al., 2008). Por otro lado, se ha comprobado que pacientes con FM y voluntarios sanos no presentaron diferencias en la modulación afectiva del reflejo de flexión provocado por la estimulación eléctrica del nervio sural. Sin embargo, solo los voluntarios sanos mostraban una modulación de las valoraciones de dolor por el contenido afectivo (Rhudy et al., 2013). Esta ausencia de modulación afectiva de las respuestas del sistema defensivo en los pacientes con FM podría deberse a una incapacidad de los sonidos de sobresalto para imitar el dolor clínico (Arnold et al., 2008), o a su incapacidad para provocar un estado de ánimo sostenido y relevante similar a los que sienten los pacientes con FM mediante la presentación de imágenes discretas del IAPS.

1.3.2. ALTERACIONES EN LAS RESPUESTAS DEL SNA Y EN LA HRV EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Tal y como se ha comentado con anterioridad, diferentes estudios han propuesto que el SNA podría estar implicado en el desarrollo y el mantenimiento del dolor crónico y la fatiga (Hallman, Ekman, & Lyskov, 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Martínez-Lavín, 2007, 2012; Meeus et al., 2013; Passatore & Roatta, 2006; Tak et al., 2009; Vierck, 2006; Visser & Van Dieën, 2006). Existe cierta evidencia que sugiere que el SNA estaría involucrado en el síndrome de FM, indicando que la desregulación autonómica podría estar relacionada con la variada sintomatología que presentan estos pacientes (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). Por ejemplo, se ha postulado que un aumento de la actividad simpática podría desembocar en desarrollo del dolor crónico y alodinia (Blumberg, Ulrike, Mohadjer, & Scheremet, 1997; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000), en el fenómeno de Raynaud (Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Staud, 2008) y en los trastornos del sueño y la elevada ansiedad (Kulshreshtha, Gupta, Yadav, Bijlani, & Deepak, 2012; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). Los estudios que han usado la HRV para estudiar la actividad del SNA señalan que los pacientes con FM muestran un ratio LF/HF más alto, sugiriendo un SNA simpático hiperactivo. Además, estos pacientes presentaban una actividad reducida del SNA parasimpático, reflejada por un menor SDNN y una menor potencia de HF (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha et al., 2012; Martínez-Lavín et al., 1998; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). En cuanto a los índices de RMSSD y LF, la evidencia empírica no es suficientemente clara (Meeus et al., 2013). Mientras que los pacientes con FM presentan un índice RMSSD similar al de

voluntarios sanos en dos estudios (Drogu et al., 2009; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000), Lerma y colaboradores (2011) indicaron que los pacientes con FM exhibían un menor RMSSD en registros de 24 horas. Por su parte, diversos estudios han apuntado a que los pacientes con FM podrían exhibir tanto una mayor potencia de la banda LF (Cohen et al., 2000; Drogu et al., 2009), como una potencia similar (Kulshreshtha et al., 2012; Reyes del Paso, Garrido, Pulgar, & Duschek, 2011) o incluso una potencia menor que la de los voluntarios sanos (Cohen et al., 2000; Reyes del Paso, Garrido, Pulgar, Martín-Vázquez, & Duschek, 2010). Cabe destacar que el uso de diferentes unidades a la hora de medir la potencia de la banda LF (unidades absolutas o normalizadas) hace difícil la comparación entre los diferentes estudios.

Por otra parte, varios trabajos se han centrado en analizar la capacidad del SNA para compensar las alteraciones en la homeostasis, indicando que los pacientes con FM muestran un peor ajuste cardiovascular al estrés agudo, caracterizado por una hiporreactividad del SNA (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Meeus et al., 2013; Staud, 2008). Reyes del Paso y colaboradores realizaron dos estudios que tuvieron como objetivo analizar la respuesta cardiovascular de pacientes con FM en reposo y ante dos tipos de estresores: un estresor mental (tarea aritmética) y un estresor físico (*cold pressor test*) (Reyes del Paso et al., 2011, 2010). En ambos casos, los pacientes con FM mostraron una menor potencia para HF, LF, VLF, así como una menor HRV total, lo que indicaría una disminución general del control autonómico de la tasa cardiaca. Dichos índices no se vieron afectados por la tarea estresora, indicando una menor reactividad del SNA en los pacientes con FM.

Resultados similares se han encontrado en otros trastornos de dolor crónico músculo-esquelético. Por ejemplo, los estudios realizados de manera ambulatoria con pacientes con dolor crónico en la zona del cuello y hombros han mostrado que éstos presentan una reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca caracterizada por una actividad parasimpática disminuida y un tono simpático elevado (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012). Los estudios de laboratorio, por su parte, también han informado de la existencia de alteraciones en el SNA entre los pacientes con dolor crónico caracterizada por una reducción de la actividad del SNA parasimpático (menor SDNN y LF) en reposo, así como por una reactividad alterada ante los estresores (Gockel et al., 1995; Hallman, Lindberg, Arnetz, & Lyskov, 2011; Kalezic, Asell, Kerschbaumer, & Lyskov, 2007).

Aunque la fibromialgia y otras condiciones de dolor crónico músculo-esquelético comparten algunas características clínicas, las investigaciones sugieren que los pacientes con FM presentan síntomas clínicos más graves y menor calidad de vida que el resto de pacientes con

dolor crónico (Buskila & Cohen, 2007; Fietta, Fietta, & Manganelli, 2007; Mostoufi, Afari, Ahumada, Reis, & Wetherell, 2012). Es importante destacar que dichos factores pueden afectar a la HRV, por lo que también es necesario evaluar el papel de estos factores en relación con la HRV en pacientes con dolor crónico. En la actualidad, solo un estudio ha comparado la HRV en pacientes con FM y en pacientes con otras condiciones de dolor crónico. Mostoufi y colaboradores (2012) informaron que, a pesar de que los pacientes con FM presentaban síntomas afectivos más graves que otros pacientes con dolor crónico, no aparecían diferencias en los índices de HRV estudiados. Además, los autores demostraron que entre los predictores de la HRV se encontraban el funcionamiento físico, las sensaciones de dolor, o la ansiedad relacionada con el dolor, sugiriendo que cada uno de ellos estaba implicado en la relación entre el dolor y la función del SNA. Sin embargo, la ausencia de un grupo control de voluntarios sanos limita considerablemente las conclusiones de dicho estudio.

1.3.3. ALTERACIONES EN LAS RESPUESTAS DEL SNC EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA: POTENCIALES EVOCADOS Y BANDAS DE FRECUENCIA DEL EEG

Otra línea de evidencia que apoya la existencia de alteraciones en el sistema defensivo de los pacientes con FM procede de los estudios que examinan la actividad cerebral asociada al procesamiento afectivo en pacientes con FM y en voluntarios sanos. En las investigaciones con registro de potenciales evocados, se ha demostrado que los pacientes con FM muestran un procesamiento cerebral alterado e informan de mayores valoraciones de dolor cuando reciben estimulación somática no dolorosa acompañada de imágenes aversivas (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007). González-Roldán y colaboradores (2013) indicaron que los pacientes con fibromialgia procesan de manera más profunda las expresiones faciales de dolor e ira, mientras que los voluntarios sanos lo hacen ante las expresiones faciales de alegría.

Por otra parte, son escasos los estudios que analizan la respuesta de las oscilaciones cerebrales a estímulos emocionales en pacientes con FM. González-Roldán y colaboradores (2013) analizaron las respuestas cerebrales ante expresiones faciales de diversas emociones (dolor, ira, alegría y neutras) en pacientes con FM y en voluntarios sanos. Sus resultados indicaron que los pacientes con FM mostraban una reducción en la actividad de alfa en los electrodos parietales (50-250 ms), ante todas las expresiones faciales, en comparación con voluntarios sanos. Además, los pacientes con FM también mostraban un incremento de la actividad theta (250-500 ms) ante las caras de dolor e ira en comparación con voluntarios sanos (González-Roldán, Muñoz, Cifre, Sitges, & Montoya, 2013). Por otro lado, Sitges y colaboradores (2010)

informaron que los pacientes de dolor crónico mostraban menor potencia de las bandas de frecuencia delta, alfa y beta en comparación con voluntarios sanos mientras recibían estimulación somática no dolorosa acompañada de estímulos agradables y desagradables (Sitges, Bornas, Llabrés, Noguera, & Montoya, 2010). Así, los pacientes con FM y pacientes con dolor crónico, en general, muestran alteraciones en las oscilaciones cerebrales ante estímulos con carga emocional, aunque se necesita más investigación para esclarecer con más detalle en qué consisten dichas alteraciones.

1.4. MODULACIÓN DEL SISTEMA DEFENSIVO A TRAVÉS DE LA TERAPIA COGNITIVO - CONDUCTUAL

1.4.1. TERAPIA PSICOLÓGICA EN EL DOLOR CRÓNICO

Las aproximaciones terapéuticas para la FM se han basado principalmente en enfoques farmacológicos, especialmente en el uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, anticonvulsivos y sedantes. El hecho de que el tratamiento farmacológico no resulte del todo efectivo, ni lo sea para todo el mundo, ha planteado nuevas aproximaciones no farmacológicas para el tratamiento de la FM (Thieme & Gracely, 2009). Por otro lado, hay que tener en cuenta que los factores psicológicos tienen un papel muy importante en el síndrome de FM, por lo que los tratamientos psicológicos se muestran fundamentales para su abordaje terapéutico. Son diversos los estudios que apuntan a que las intervenciones psicológicas, especialmente desde la perspectiva cognitivo-conductual, son un método eficaz para el tratamiento de los síndromes de dolor crónico (Glombiewski et al., 2010; Thieme & Gracely, 2009). La terapia cognitivo-conductual (TCC) para el tratamiento del dolor tiene como objetivo replazar comportamientos, emociones y cogniciones desadaptativos. Para conseguirlo, la TCC promueve estrategias positivas de afrontamiento para reducir el estrés y la sintomatología depresiva. Además, se pretende fomentar las percepciones de autoeficacia para afrontar el dolor, mejorar el funcionamiento físico y desarrollar nuevas estrategias de afrontamiento (Thieme, Turk, & Flor, 2007). Cabe destacar que la TCC para la FM, implica diversos procedimientos terapéuticos entre los que destacan:

- Psico-educación. Su objetivo es proporcionar información sobre el trastorno y promover las habilidades de autogestión del dolor. Los contenidos tratados más frecuentemente son: el dolor, la fibromialgia, y el modelo biopsicosocial del dolor (Williams, 2003).

- Activación conductual y programación de actividades agradables. La programación de actividades basadas en el tiempo ("*Time-based Pacing*") busca limitar la actividad en función del tiempo y no de la sintomatología para mejorar el funcionamiento físico y reducir los brotes de dolor y fatiga (Williams, 2003). La activación conductual además permite aumentar el contacto con los reforzadores del ambiente, aumentando así el estado de ánimo y la calidad de vida (Hopko, Lejuez, Ruggiero, & Eifert, 2003).
- Entrenamiento en solución de problemas y asertividad. Dichas técnicas mejoran la autoeficacia en el manejo de la enfermedad, aumentado la capacidad de afrontar los problemas asociados a la enfermedad y obtener el tipo de ayuda y apoyo social que necesita el paciente (D'Zurilla & Goldfried, 1971; Goldfried & Davidson, 1976; Williams, 2003).
- Técnicas de relajación e higiene del sueño. La relajación tiene como objetivo rebajar la tensión muscular para controlar el dolor y el insomnio (Williams, 2003). Las estrategias de higiene de sueño pueden ayudar a conseguir un sueño reparador y mejorar el estado de ánimo, disminuir la fatiga y mejorar la claridad mental (Morin, Culbert, & Schwartz, 1994; Williams, 2003).
- Restructuración cognitiva y cambio atribucional. La restructuración cognitiva consiste en la identificación y puesta en duda de pensamientos desadaptativos, sustituyéndolos por otros más apropiados y que reduzcan o eliminen la perturbación emocional y/o conductual causada por los primeros (Clark, 1989). Además, el cambio atribucional permite al paciente ser más consciente de sus emociones en relación a la enfermedad, así como valorar mejor los cambios conductuales que permiten una mejor adaptación a la enfermedad (Williams, 2003).
- Inducción de emociones positivas y uso de las nuevas tecnologías. Diferentes estudios han observado una relación positiva entre las emociones positivas y una mejor salud mental y física (Cohen & Pressman, 2006; Seligman, Rashid, & Parks, 2006). En los últimos tiempos, se ha venido investigando cómo las nuevas tecnologías pueden ayudar a la hora de inducir de emociones positivas para aumentar la motivación para realizar cambios en las estrategias de afrontamiento. Así, la realidad virtual ha sido aplicada en el tratamiento de diversos trastornos psicológicos (Botella, Villa, Baños, Perpiñá, & García-Palacios, 1999; Tortella-Feliu et al., 2011). En el tratamiento del dolor crónico, el uso de las nuevas tecnologías es menor, aunque existen algunos estudios que han usado la realidad virtual como método de espejo en el tratamiento del dolor en el miembro fantasma (Cole, Crowle, Austwick, & Slater, 2009; Malloy &

Milling, 2010; Ramachandran & Seckel, 2010) o como método de exposición a movimientos evitados por el miedo al dolor (Keefe, Huling, & Coggins, 2013). Por otra parte, Herrero y colaboradores (2014), mostraron que el uso de entonos virtuales aumentaban el estado de ánimo, las emociones, la motivación y la autoeficacia en pacientes con FM.

- Prevención de recaídas. Con el objetivo de conseguir cambios duraderos en el comportamiento, se incluyen recordatorios en el plan de tratamiento y así facilitar que los pacientes mantengan el uso de las habilidades aprendidas (Williams, 2003).

1.4.2. LA EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LA FM

Las revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la TCC en el manejo de la fibromialgia presentan conclusiones confusas. Diversos trabajos señalan que la TCC sí es efectiva, produciendo mejoras a largo plazo en el nivel de dolor, el control y manejo del dolor, el impacto sobre la vida diaria y el estrés afectivo. Thieme y colaboradores han informado en repetidas ocasiones que los pacientes con FM mejoran con respecto al dolor y variables afectivas y cognitivas tras la intervención con TCC, manteniendo esta mejoría en las evaluaciones de seguimiento a seis y doce meses (Thieme, Flor, & Turk, 2006; Thieme & Gracely, 2009). Múltiples estudios de meta-análisis han insistido en la eficacia de la TCC para producir cambios duraderos en las estrategias de afrontamiento y en la autoeficacia (García-Campayo et al., 2008; Goldenberg, Burckhardt, & Crofford, 2004), siendo especialmente eficaz para la reducción de síntomas depresivos (Thieme & Turk, 2012). Asimismo, varios trabajos indicaron que la TCC es superior a otros tratamientos en la reducción de la intensidad de dolor en la FM, al menos a corto plazo (Glombiewski et al., 2010; Lami, Martínez, & Sánchez, 2013). Sin embargo, también existen estudios que apuntan en dirección contraria. Dichos trabajos indicaron que la aplicación exclusiva de TCC no es capaz de mejorar la sintomatología de la FM (Bernardy, Füber, Köllner, & Häuser, 2010; Nicassio et al., 1997; Sarzi-Puttini, Buskila, Carrabba, Doria, & Atzeni, 2008), que presenta resultados poco consistentes (Kendall, Brolin-Magnusson, Soren, Gerdle, & Henriksson, 2000; van Koulil et al., 2007), o que la TCC puede mejorar otros síntomas que forman parte de la FM, pero no el dolor (Bennett & Nelson, 2006).

Finalmente, parece que las intervenciones que muestran una mayor efectividad son las multidisciplinares (Sarzi-Puttini et al., 2008). Estas intervenciones incluyen elementos como medicación para disminuir el dolor y la mejora del sueño, programas de actividad física,

técnicas de relajación, psicoeducación, terapia cognitiva y modificación de las estrategias de afrontamiento. De hecho, las guías de tratamiento basadas en la evidencia de la *American Pain Society* (APS) y de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomiendan enfoques multidisciplinares que incluyan tratamiento farmacológico, ejercicio físico y tratamiento psicológico, específicamente el tratamiento cognitivo-conductual (Glombiewski et al., 2010).

2. OBJETIVOS GENERALES E HIPÓTESIS

A lo largo de la introducción teórica se ha intentado ofrecer una visión general de los datos que justifican el estudio de las respuestas del sistema defensivo en pacientes con fibromialgia (FM). Asimismo, la revisión bibliográfica ha permitido constatar que existen cuestiones relevantes para las que la investigación todavía no ha encontrado una respuesta consistente. En este sentido, se desconoce si las personas que padecen FM presentan una alteración específica del sistema defensivo y si estas respuestas psicofisiológicas pueden ser modificadas mediante intervenciones cognitivo-conductuales. Una posible explicación para los resultados de los estudios previos podría estar en la falta de integración de los diferentes componentes periféricos y centrales involucrados en las alteraciones halladas en pacientes con FM durante el procesamiento afectivo. Con la intención de aportar nueva información al respecto, la presente tesis presenta los resultados de cuatro estudios en los que se analizaron la respuesta del sistema defensivo mediante diferentes índices psicofisiológicos: la respuesta del sistema nervioso autónomo (SNA), la respuesta del sistema nervioso central (SNC) y la modulación de los reflejos defensivos. Asimismo, se examinó si la intervención cognitivo-conductual producía cambios en el dolor crónico y en los patrones psicofisiológicos de variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *heart rate variability*). A continuación, se detallan los objetivos principales de dichos estudios.

Objetivo 1: A pesar de que se ha informado en diferentes ocasiones sobre la existencia de alteraciones en la HRV en pacientes con FM, las características definitorias de éstas presentan algunas inconsistencias. Sumado a lo anterior, no se conocen estudios que comparen la HRV entre diversos trastornos de dolor crónico y con voluntarios sanos. Finalmente, se desconoce cómo es la reactividad del SNA cuando pacientes con dolor crónico realizan una tarea de focalización en su propio dolor. Por tanto, el primer objetivo de este trabajo ha sido investigar la respuesta del SNA a través de diferentes índices de HRV en pacientes con fibromialgia y compararla con la de otro trastorno de dolor crónico (pacientes con dolor crónico de espalda) y voluntarias sanas bajo tres condiciones experimentales: reposo, prestando atención al dolor y durante un período de respiración pautaada (Estudio 1). Teniendo en cuenta la literatura anterior, se han planteado las siguientes hipótesis:

- Las pacientes con dolor crónico presentarán, en general, una menor HRV que las voluntarias sanas.
- Durante la condición de atención al dolor, todas las participantes exhibirán una reducción de la HRV en comparación con las otras dos condiciones experimentales.

- Durante la condición de atención al dolor, se producirá una menor reducción de la HRV en las pacientes con dolor crónico que en las voluntarias sanas debido a su menor reactividad del SNA.

Objetivo 2: Los diferentes estudios realizados hasta el momento sobre las características de la HRV en pacientes con dolor crónico se han limitado a estudiar los diferentes índices en una única sesión. Este hecho no permite observar cómo es la evolución de la HRV durante un período de tiempo más largo en pacientes con dolor crónico. Además, los estudios sobre la estabilidad de las medidas de la HRV en otras poblaciones no son muy numerosos y llegan a conclusiones dispares (Sandercock, Bromley, & Brodie, 2005; Schroeder et al., 2004; Tarkiainen et al., 2005). Para dar respuesta a esta cuestión, el segundo objetivo de esta tesis ha sido analizar la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fibromialgia, pacientes con dolor crónico de espalda y voluntarias sanas a lo largo de 4 semanas (Estudio 2). La hipótesis planteada en este caso fue la siguiente:

- Las pacientes con dolor crónico exhibirán de forma consistente menor HRV que las voluntarias sanas en cada una de las cuatro sesiones realizadas.

Objetivo 3: En términos generales, la HRV ha sido considerada un indicador del estado de salud, encontrándose una reducción significativa de este marcador en diferentes enfermedades (cáncer, cardiovasculares, trastornos afectivos). Aunque los estudios previos indican que la HRV se encuentra alterada en pacientes con dolor crónico, no se han aportado resultados concluyentes sobre cuáles son las variables que influyen en dichas alteraciones. Asimismo, no se conoce si estas relaciones entre variables subjetivas y HRV son similares en otros síndromes de dolor crónico. Por tanto, el tercer objetivo de este trabajo ha sido investigar qué relación existe entre el nivel de dolor, la fatiga, el estado de ánimo y la HRV en pacientes con dolor crónico y voluntarias sanas (Estudio 2). Para ello se plantearon las siguientes hipótesis.

- Todas las participantes exhibirán una correlación negativa entre la HRV y el estado de ánimo negativo.
- Las pacientes con dolor crónico presentarán una correlación negativa entre la gravedad de la sintomatología autoinformada (nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo) y el nivel de HRV.

Objetivo 4: Si bien la modulación afectiva de los reflejos defensivos ha mostrado ser útil para estudiar la actividad de los sistemas motivacionales apetitivo y defensivo, los estudios que analizan este fenómeno en pacientes con fibromialgia son escasos y muestran resultados contradictorios. Por otro lado, la respuesta psicofisiológica ante estímulos emocionales parece presentar algunas peculiaridades en pacientes con fibromialgia. Teniendo en cuenta todo lo anterior, el cuarto objetivo ha sido estudiar las respuestas psicofisiológicas relacionadas con la activación del sistema defensivo durante una inducción emocional realizada mediante entonos virtuales en pacientes con fibromialgia y voluntarias sanas. De manera más específica, se ha pretendido (a) estudiar las posibles alteraciones en la activación del sistema defensivo mediante la modulación afectiva de los reflejos defensivos (reflejo de sobresalto y respuesta cardíaca) en pacientes con fibromialgia, y (b) comparar las respuestas autonómicas (mediante la HRV) y centrales (bandas de frecuencia de EEG) de pacientes con fibromialgia y voluntarias sanas durante una inducción emocional prolongada (Estudio 3). En este caso las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

- Las pacientes con fibromialgia presentarán alteraciones en la modulación emocional de los reflejos defensivos en comparación con las voluntarias sanas. En particular, se espera encontrar una mayor magnitud del reflejo de sobresalto y una mayor respuesta cardíaca de defensa cuando las pacientes con fibromialgia se encuentren en entornos desagradables.
- Las pacientes con fibromialgia presentarán una menor HRV que las voluntarias sanas, especialmente, ante entornos desagradables.
- Considerando que los incrementos en la potencia de las bandas de frecuencia delta (0.5-4 Hz) y theta (4-8 Hz) se interpretan como correlatos de la regulación emocional y que los aumentos de la potencia de alfa (8-12 Hz) y beta (12-30 Hz) se asocian a un incremento del arousal cortical y de los recursos atencionales, se hipotetiza que las pacientes con FM mostrarán un incremento en la potencia de dichas bandas de frecuencia ante una estimulación emocional prolongada, especialmente en entornos desagradables.

Objetivo 5: A pesar de que existen abundantes evidencias sobre la eficacia de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento de la fibromialgia, no existe consenso sobre qué variables psicológicas y psicofisiológicas podrían ser objeto de esos efectos terapéuticos. En este sentido, no está claro todavía si los efectos de la TCC se dan sobre el dolor o se producen

en otros aspectos como la fatiga, el estado de ánimo, el grado de interferencia en el día a día o en medidas psicofisiológicas como la HRV. Por consiguiente, el último objetivo de este trabajo ha sido investigar los efectos de una intervención cognitivo-conductual en un grupo de pacientes con fibromialgia. De manera más específica, se ha estudiado la eficacia de una intervención cognitivo-conductual para reducir la sintomatología de la fibromialgia y modificar la HRV (Estudio 4). Además, considerando la evidencia previa sobre la capacidad de la realidad virtual para mejorar la eficacia de algunos componentes terapéuticos en la intervención cognitivo-conductual, se ha examinado el posible efecto que puedan ejercer entornos virtuales positivos para producir un aumento de las emociones positivas y en la motivación al cambio terapéutico. Las hipótesis planteadas han sido las siguientes:

- Se producirá una reducción de la sintomatología (dolor, fatiga y estado de ánimo negativo) y la interferencia en el día a día de las pacientes con FM después de la intervención con TCC.
- La intervención cognitivo-conductual irá acompañada por un aumento de la HRV, reflejando las mejoras en la sintomatología y la calidad de vida.
- Los entornos virtuales serán capaces de inducir emociones positivas y así contribuir favorablemente a los posibles cambios producidos por la intervención cognitivo-conductual.

3. MÉTODO

Este apartado describe las características generales de las participantes, las medidas de autoinforme, las tareas experimentales y las técnicas de registro usadas en los diferentes estudios que componen esta tesis. Esta descripción se ha incluido con el objeto de ofrecer un panorama general de la metodología utilizada en esta tesis doctoral y complementar la información que se proporciona de forma particular en cada uno de los estudios que se describen más adelante. La tabla 1 resume el tamaño de la muestra y la metodología utilizada en cada uno de los diferentes estudios.

3.1. PARTICIPANTES

En los diferentes estudios que componen esta tesis, participaron tres grupos de voluntarias: pacientes con fibromialgia (FM), pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y voluntarias sanas (VS). Los grupos estaban constituidos solamente por mujeres, debido a la mayor prevalencia de FM en el sexo femenino (Wolfe, Ross, Anderson, Russell, & Hebert, 1995) y para evitar posibles diferencias vinculadas al sexo en las variables fisiológicas analizadas en los diferentes trabajos (Kulshreshtha et al., 2012). Los dos grupos de pacientes con dolor crónico (FM y DCE) fueron diagnosticadas por especialistas siguiendo los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe et al., 1990) en el caso de las pacientes con FM y evaluando la presencia de dolor crónico de espalda durante seis o más meses, en el caso de las pacientes con DCE. Por su parte, las voluntarias sanas no presentaron ningún tipo de sintomatología relacionada con el dolor. En ningún caso, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características socio-demográficas estudiadas.

Los criterios de exclusión en los diferentes estudios fueron los siguientes: presencia de trastornos cardiovasculares, trastornos neurológicos, enfermedades orgánicas graves (p. ej., cáncer), trastornos mentales como trastorno primario (p. ej., trastornos psicóticos, trastornos bipolar o trastorno de personalidad grave), trastornos por abuso o dependencia de sustancias, así como estar embarazada en el momento del estudio. Además, para el estudio sobre la efectividad de una intervención cognitivo-conductual en pacientes con fibromialgia, se excluyeron a aquellas pacientes que ya estaban en tratamiento psicológico o que hubieran cambiado de medicación durante el tiempo que duró el estudio.

Tabla 1. Resumen de los métodos y procedimientos generales

Estudio	Grupo, Tamaño muestra (<i>n</i>)	Paradigma	Técnica de registro	Tipo de análisis	Parámetros generales
1	FM <i>n</i> = 20	Estado de reposo, atención (recuerdo) al dolor, respiración pautada	ECG	HRV	SDNN, RMSSD
	DCE <i>n</i> = 20				Bandas HF, LF, VLF
	VS <i>n</i> = 20				
2	FM <i>n</i> = 20	Estado de reposo, atención (recuerdo) al dolor, respiración pautada durante 4 sesiones + registros diarios	ECG	HRV	SDNN, RMSSD
	DCE <i>n</i> = 20				Bandas HF, LF, VLF
	VS <i>n</i> = 20				
3	FM <i>n</i> = 30	Modulación afectiva mediante entornos virtuales con diferente carga emocional (agradable, neutro, desagradable)	ECG	Sobresalto	Magnitud actividad orbicular
	VS <i>n</i> = 30			Respuesta de defensa	Cambio tasa cardíaca
				HRV	SDNN Bandas HF, LF
			EEG	Bandas frecuencia	δ , θ , α , β -1, β -2
4	FM <i>n</i> = 19	Estado de reposo, atención (recuerdo) al dolor, respiración pautada	ECG	HRV	SDNN, RMSSD Bandas HF, LF, VLF
		Tratamiento Cognitivo – Conductual.			Cambios en medidas autoinformadas

Nota. FM = Pacientes con fibromialgia; DCE = Pacientes con dolor crónico de espalda; VS = Voluntarias sanas; ECG = Electrocardiograma; EMG = Electromiograma; EEG = Electroencefalograma; HRV = Variabilidad de la tasa cardíaca; SDNN= Desviación estándar de los intervalos RR; RMSSD = Media cuadrática de los intervalos RR sucesivos; HF = Alta frecuencia (0.2 – 0.4 Hz); LF = Baja frecuencia (0.04 – 0.2 Hz); VLF = Muy baja frecuencia (0.01 – 0.04 Hz); δ = Delta (2 – 4 Hz); θ = Theta (4 – 8 Hz); α = Alfa (8 – 12 Hz); β -1 = Beta-1 (12 – 18 Hz); β -2 = Beta 2 (18 – 22 Hz).

3.2. MEDIDAS DE AUTOINFORME

En cada uno de los estudios que componen esta tesis se llevó a cabo una entrevista para caracterizar la muestra desde el punto de vista sociodemográfico, así como para evaluar el estado de salud en general y obtener información sobre la medicación. Además, con el fin de evaluar las características clínicas, afectivas y los factores biopsicosociales que afectan al dolor y su mantenimiento, se emplearon diferentes cuestionarios, inventarios y escalas (tabla 2). En el apartado siguiente se realiza una breve explicación de cada uno de ellos.

Tabla 2. Resumen de las medidas de autoinforme utilizadas en los diferentes estudios.

Instrumento	Dimensiones	Estudio
Cuestionario de Salud SF-36	Evaluación del estado de salud y calidad de vida: función física, función social, rol físico, rol emocional, salud mental, vitalidad, dolor corporal y salud general	1 2 4
Inventario Multidimensional de dolor de West Haven – Yale (WHYMPI)	Sección I: Intensidad de dolor e impacto sobre el sujeto. Sección II: Percepción del sujeto sobre las respuestas de sus allegados a sus conductas de dolor. Sección III: Frecuencia con la que los sujetos realizan determinadas actividades de la vida diaria.	1 2 4
Inventario Breve de Dolor (BPI)	Intensidad del dolor e interferencia del dolor en las actividades diarias.	1 2 4
Inventario Breve de Fatiga (BFI)	Intensidad de la fatiga e interferencia de la fatiga en las actividades diarias.	1 2 4
Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ)	Incapacidad funcional producida por la fibromialgia	1 2 4
Cuestionario de dolor McGill	Evaluación del dolor en cuatro dimensiones: sensorial, afectiva, evaluativa y miscelánea	4
Inventario de Depresión de Beck – II (BDI - II)	Sintomatología Depresiva	1 2 4
Perfil de estado de ánimo (POMS)	Estado de ánimo en siete dimensiones: tensión, estado deprimido, cólera, vigor, fatiga, confusión y amistad.	1 2 4
Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS)	Afecto positivo y afecto negativo.	1 2 3 4
Inventario de Ansiedad Estado - Rasgo (STAI)	Ansiedad estado y ansiedad rasgo	1 2 4
Inventario de Actitudes hacia el dolor (SOPA-32)	Creencias sobre el afrontamiento del dolor crónico: control, emoción, discapacidad, daño/ejercicio, medicación, solicitud y procedimientos médicos.	4

Tabla 2 (continuación). Resumen de las medidas de autoinforme utilizadas en los diferentes estudios.

Instrumento	Dimensiones	Estudio
Inventario de Estrategias de Afrontamiento del Dolor Crónico (CPCI)	Estrategias de afrontamiento centradas la enfermedad (protección, descanso y solicitar ayuda), centradas en la salud (relajación, persistencia en las tareas, ejercicio y estiramientos, y autoinstrucciones) y una estrategia de afrontamiento neutra (buscar el apoyo social)	4
Cuestionario de Conductas de Dolor (PBQ)	Conductas de dolor: queja verbal y no verbal, evitación de estímulos y actividades	4
Inventario de lateralidad manual de Edinburgh	Lateralidad o dominancia manual	3
Cuestionario de Slater – Usoh – Steed (SUS)	Presencia en los entornos virtuales	3 4
Maniquí de autoevaluación	Valoración de valencia y arousal del estado emocional	3
Cuestionario de Estado de Reposo (RSQ)	Actividades realizadas durante estados de reposo	1 2
Escala de Satisfacción con el tratamiento	Satisfacción con el tratamiento recibido	4

3.2.1. EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE SALUD Y EL DOLOR CRÓNICO

Cuestionario de salud SF-36

Este cuestionario evalúa el estado de salud y el nivel de calidad de vida de manera genérica, pudiéndose aplicar tanto a población general como a pacientes con una edad mínima de 14 años (Ware & Sherbourne, 1992). En la presente tesis, se usó la versión española de Alonso y colaboradores (1995) en su versión estándar, haciendo referencia al estado de salud durante las cuatro semanas previas a la evaluación. Esta versión del cuestionario está formado por 36 ítems que cubren ocho dimensiones del estado de salud: función física, función social, rol físico, rol emocional, salud mental, vitalidad, dolor corporal y salud general. Cada uno de los ítems que componen el cuestionario se responde en una escala tipo Likert de entre tres y seis puntos. Las respuestas obtenidas se transforman para conseguir un rango entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud). Aquellos ítems que se contestan en la escala de tres puntos se valoran 0 – 50 – 100, los de la escala de cinco puntos se puntúan 0 – 25 – 50 – 75 –

100 y, finalmente, los de la escala de 6 puntos se transforman en 0 – 20 – 40 – 60 – 80 – 100. Para cada una de las dimensiones, se obtiene posteriormente la media de las puntuaciones de los ítems que la conforman. El índice de consistencia interna es superior a 0.7 en todas las dimensiones (rango de 0.71 a 0.94), excepto para la dimensión de función social ($\alpha=0.45$).

Inventario Multidimensional de Dolor de West Haven – Yale

El *West Haven - Yale Multidimensional Pain Inventory* (WHYMPI) (Kerns, Turk, & Rudy, 1985) evalúa el dolor desde una perspectiva cognitivo-conductual. En la presente tesis, se utilizó la versión española (Ferrer, González-Barrón, & Manassero, 1993). El inventario consta de 51 ítems distribuidos en tres secciones que miden diversas variables psicosociales relevantes para el estudio del dolor. La sección I evalúa la intensidad del dolor y el impacto que éste causa sobre el sujeto mediante seis factores: apoyo social percibido, ánimo negativo, interferencia del dolor en la vida social, interferencia del dolor en las actividades diarias, severidad del dolor y autocontrol percibido sobre el dolor. La sección II valora la percepción del sujeto de las respuestas de los otros a sus conductas de dolor y consta de tres factores: respuestas distractoras, respuestas solícitas y respuestas punitivas. La sección III evalúa la frecuencia con la que los sujetos realizan una serie de actividades de la vida diaria y se compone de cuatro factores: tareas del hogar, actividades fuera de casa, trabajos de mantenimiento del hogar o bricolaje y actividades sociales. Cada uno de los ítems que componen el inventario se evalúa en una escala Likert de 7 puntos (0 a 6). Para cada uno de los factores se obtiene la puntuación media de los ítems que lo componen. La consistencia interna o fiabilidad de los factores en la versión española van de 0.59 a 0.89, mientras que los obtenidos por Kerns y colaboradores (1985) en la versión original oscilaban entre 0.70 y 0.90.

Inventario Breve de Dolor

Para obtener información sobre el nivel de dolor y su interferencia se usó la versión española (Badía et al., 2003) del *Brief Pain Inventory* (BPI) (Daut, Cleeland, & Flanery, 1983). Esta prueba evalúa el estado del paciente en la última semana previa a la evaluación en dos dimensiones: la intensidad de dolor y la interferencia que causa dicho dolor en las actividades diarias. La primera de las dimensiones determina el nivel de dolor mediante cuatro ítems que miden la intensidad máxima, mínima, media y actual del dolor mediante una escala tipo Likert que va de 0 (ningún dolor) a 10 (peor dolor imaginable). La dimensión de interferencia consta de siete ítems sobre el efecto que causa el dolor en diferentes aspectos de la vida del paciente:

actividad general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo habitual, relaciones con otras personas, sueño y disfrute de la vida. Los siete ítems se valoran en una escala tipo Likert entre 0 (no me ha afectado) a 10 (me ha afectado por completo). La puntuación para cada una de las dimensiones se obtiene realizando la media de las puntuaciones que la componen. La consistencia interna de la versión española es de 0.89 para la dimensión de intensidad de dolor y de 0.87 en la dimensión de interferencia en las actividades.

Inventario Breve de Fatiga

El *Brief Fatigue Inventory* (BFI) (Mendoza et al., 1999) evalúa el nivel de fatiga y la interferencia de la misma en las actividades diarias. En este trabajo se utilizó la versión española (Valenzuela et al., 2012). Los tres primeros ítems del inventario miden la intensidad de fatiga actual, habitual y el nivel máximo de fatiga sufrida en la última semana. Los seis ítems posteriores evalúan como ha interferido la fatiga en diferentes aspectos de la vida: actividad general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo, relaciones con los demás y el disfrute de la vida. Todos los ítems se responden en una escala tipo Likert con un rango entre 0 (mínimo) y 10 (máximo). Las puntuaciones para cada una de las dimensiones es la puntuación media de los ítems que lo componen. Este instrumento presenta una alta consistencia interna con una alfa de Chrombach de 0.94 (Anderson et al., 2003).

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia

En la presente tesis, se utilizó la versión española (Esteve-Vives, Rivera Redondo, Salvat Salvat, de Gracia Blanco, & de Miquel, 2007) del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) (Bennett, 2005) que mide el impacto que provoca la fibromialgia en la vida del paciente. Dicho cuestionario se compone de 10 apartados. El primer apartado incluye 11 ítems relacionados con la capacidad de realizar diferentes actividades y cada uno de ellos se valora mediante una escala Likert que va de 0 (siempre) a 3 (nunca). Para obtener la puntuación de este apartado, se suman todas las puntuaciones y se divide entre el número de ítems contestados. El valor obtenido se multiplica por 3.33 para obtener un valor con un rango de 0 a 10. Los apartados dos y tres recogen el número de días que el paciente se encontró bien y fue capaz de trabajar a pesar del dolor. Para evaluar estos apartados, se realiza la media de la puntuación de los ítems contestados y posteriormente, para conseguir una puntuación de 0 a 10, se multiplica el valor obtenido por 1.43. Los apartados del cuatro al diez miden, la interferencia del dolor en la capacidad para trabajar, el dolor, la fatiga, el cansancio por la mañana, la rigidez, la ansiedad y

la depresión. Los ítems de los apartados del cuatro al diez se valoran en una escala tipo Likert de 0 a 10. La puntuación total obtenida a través de la suma de las puntuaciones de todos sus apartados varía entre 0 (mínimo impacto) y 100 (máximo impacto). El FIQ es una herramienta específica para la fibromialgia y ha sido validada en diferentes poblaciones, incluyendo la española. La consistencia interna es de 0.82 (Rivera Redondo & González Hernández, 2004).

Cuestionario de Dolor McGill

El Cuestionario de Dolor de McGill (*McGill Pain Questionnaire*; MPQ) (Melzack, 1983) está formado por 78 adjetivos distribuidos en veinte grupos, que se agrupan en cuatro dimensiones: (a) sensorial (describe el dolor en términos de sus características espaciales, temporales, térmicas de presión, de brillo y matidez); (b) afectiva (describe el dolor en términos de reacciones vegetativas, tensión y manifestaciones de temor y castigo); (c) evaluativa (describe la experiencia de dolor de manera global) y (d) miscelánea (grupo de adjetivos propios de los cuadros de dolor usados por los pacientes). El cuestionario permite obtener, por un lado, el número de adjetivos escogidos (número de palabras indicadas como descriptores del dolor) y, por otro lado, el índice de valoración de dolor (suma de los valores ordinales de los términos elegidos). En la presente tesis, se utilizó la traducción española del cuestionario realizada por Lázaro y colaboradores (1994), con una validez interna similar a las traducciones en otros países (Lázaro et al., 2001; Lázaro, Bosch, Orrubia, & Baños, 1994).

3.2.2. EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EMOCIONALES

Inventario de Depresión de Beck II

El *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) (Beck, Steer, & Brown, 1996) evalúa la presencia y gravedad de los síntomas depresivos. En este trabajo, se utilizó la versión española de Sanz y colaboradores (2003) compuesta por 21 ítems que evalúan la gravedad de la sintomatología depresiva. Aunque no es un instrumento diagnóstico, el inventario evalúa todos los criterios diagnósticos del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico. Para obtener la puntuación total se deben sumar los puntos correspondientes a cada una de las respuestas obtenidas. El BDI-II ha mostrado tener una alta consistencia interna (α Crombach = 0.89) (Sanz, Perdígón, & Vázquez, 2003).

Perfil de Estado de ánimo

El cuestionario Perfil de Estado de Ánimo (POMS, *Profile of Mood States*) es una medida autoinformada con una concepción multidimensional del estado de ánimo (McNair, Lorr, & Droppleman, 1971, 1992). Originalmente, el POMS estaba formado por 65 ítems para evaluar siete dimensiones: tensión, estado deprimido, cólera, vigor, fatiga, confusión y amistad. En este trabajo, la traducción al castellano usada es la propuesta por Andrade y colaboradores (2010). Dicha versión consta de 44 ítems que evalúan seis dimensiones teóricas: tensión, estado deprimido, cólera, vigor, fatiga y amistad (Andrade et al., 2010). El formato de respuesta es una escala tipo Likert con cinco posiciones que van desde 0 (nada) a 4 (muchísimo). La puntuación de cada una de las dimensiones se obtiene sumando las respuestas obtenidas para dicha dimensión. La consistencia interna de cada una de las dimensiones (alfa de Crombach) varía entre 0.77 y 0.92.

Escala de Afecto Positivo y Negativo

En los diferentes estudios que componen esta tesis, se empleó la versión española del *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988) validada por Sandín y colaboradores (1999). Esta escala evalúa el afecto positivo y negativo con 20 ítems divididos en dos grupos de adjetivos: positivos (p. ej., alegría, cariño, gozo, interés por las cosas,...) y negativos (p. ej., ira, tristeza, ansiedad, preocupación, celos,...). Los sujetos deben responder en una escala de 1 (nada o muy ligeramente) a 5 (mucho) en qué grado se sienten identificados con cada uno de los adjetivos. La puntuación para el afecto positivo y el afecto negativo se obtiene mediante la suma de la respuesta a los adjetivos que los componen. Los coeficientes alfa de las dos subescalas indican una elevada consistencia interna tanto en hombres (afecto positivo $\alpha = 0.89$ y afecto negativo $\alpha = 0.91$) como para mujeres (afecto positivo $\alpha = 0.87$ y afecto negativo $\alpha = 0.89$).

Inventario de Ansiedad Estado - Rasgo

Spilberger y colaboradores (1970) elaboraron el *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) para evaluar el nivel de ansiedad en el momento actual, así como la predisposición de la persona a responder al estrés. La adaptación española de Spilberger y colaboradores (1982) consta de 40 ítems que evalúan esos dos conceptos independientes de la ansiedad: la ansiedad estado (estado emocional transitorio que se caracteriza por tensión y aprensión, así como hiperactividad del SNA) y la ansiedad rasgo (propensión ansiosa relativamente estable o la

tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras). Cada uno de los ítems se responden en una escala tipo Likert con los extremos 0 (nada) y 3 (mucho). Durante la corrección del STAI debe tenerse en cuenta que éste contiene ítems directos e inversos. Así, para cada dimensión, se suman por una parte los resultados de los ítems directos y, por otra, los inversos. Para obtener la puntuación de la dimensión ansiedad estado, se suma 30 a la puntuación obtenida de los ítems directos y se le resta la obtenida para los ítems inversos. Para obtener la puntuación de la dimensión ansiedad rasgo, se realiza la misma operación, pero sumando 21 a la puntuación de los ítems directos. Así, las puntuaciones que se obtienen para cada subescala pueden oscilar entre 0 y 60, siendo las puntuaciones más altas las que indican mayores niveles de ansiedad. La consistencia interna para la muestra española oscila entre 0.90 y 0.93 para la subescala de Ansiedad-Estado y entre 0.84 y 0.87 para la subescala Ansiedad-Rasgo.

3.2.3. EVALUACIÓN DE LAS ACTITUDES HACIA EL DOLOR Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

Inventario de Actitudes hacia el Dolor (versión corta)

El Inventario de Actitudes hacia el Dolor - versión corta (SOPA-32, *Survey of Pain Attitudes-32*) evalúa siete creencias que se han relacionado con el afrontamiento del dolor crónico: (a) control (grado en el que el paciente cree que puede controlar su dolor); (b) emoción (grado en el que el paciente cree que sus emociones influyen en su dolor); (c) discapacidad (grado de discapacidad provocado por el dolor que sufre); (d) daño/ejercicio (grado en que la persona cree que debe evitar el ejercicio y que el dolor es una señal para dejar de ejercitarse); (e) medicación (grado de creencia en que la medicación es apropiada para el tratamiento del dolor); (f) solicitud (grado en que el paciente cree que los demás, especialmente su familia, deben mostrar respuestas solícitas cuando siente dolor) y (g) procedimientos médicos (grado en que el paciente cree que los procedimientos médicos le pueden ayudar en su problema). Cada una de estas escalas está compuesta entre 3 y 5 ítems. Además, el SOPA-32 tiene 2 ítems que reflejan la creencia de que el dolor es una señal de daño fisiológico (ítem 31) y la percepción de la capacidad para trabajar si el dolor persiste (ítem 32). El sujeto debe contestar a cada uno de los ítems indicando su grado de acuerdo mediante una escala Likert de cinco puntos que varía entre 0 (totalmente en desacuerdo) hasta 4 (totalmente de acuerdo). Para obtener la puntuación correspondiente a cada una de las creencias, se computa la media de las respuestas de los ítems que la componen, teniendo en cuenta que existen ítems con puntuación inversa. El SOPA-32 es una adaptación del *Survey of Pain Attitudes-B* (SOPA-B) (Tait & Chibnall, 1997) realizada en el *Constance-Lethbridge Rehabilitation Center* (2006). Entre

estas versiones existen dos diferencias esenciales. Por una parte, los ítems 4 (“Espero que haya una cura médica para mi dolor”) y 24 (“Puede que exista una cura para mi dolor físico”) del SOPA-32 presentan una estructura positiva. Por otro lado, cabe destacar que los ítems 31 y 32 que aparecen en el SOPA-32, no estaban incluidos en el SOPA-B.

Inventario de Estrategias de Afrontamiento del Dolor Crónico

Jensen y colaboradores (1995) elaboraron el *Chronic Pain Coping Inventory* (CPCI) que identifica las estrategias de afrontamiento usadas por los pacientes con dolor crónico. El CPCI consta de 64 ítems y el paciente debe señalar el número de días (0-7) que empleó cada una de las estrategias de afrontamiento durante la semana previa a la evaluación. Las diferentes subescalas que componen este inventario pueden dividirse en tres categorías de afrontamiento: (a) las estrategias de afrontamiento centradas en la enfermedad (protección/restricción de movimiento, descanso y solicitud de ayuda); (b) las estrategias centradas en la salud (relajación, persistencia en las tareas, ejercicio y estiramientos, y autoinstrucciones) y (c) afrontamiento neutro (búsqueda de apoyo social). Se obtiene una puntuación para cada una de las subescalas realizando la media de las respuestas a los ítems que las conforman. Las subescalas han demostrado una consistencia interna adecuada ($\alpha=0.74$). A pesar de que no existe una validación del cuestionario en español, Botella y colaboradores (2013) tradujeron el instrumento y comprobaron que las puntuaciones medias para cada una de las subescalas en una muestra de 50 pacientes con fibromialgia eran similares a las obtenidas en otros estudios de validación del CPCI.

Cuestionario de Conductas de Dolor

El *Pain Behavior Questionnaire* (PBQ) fue desarrollado originalmente por Appelbaum y colaboradores (1988) con el objetivo de evaluar las conductas de dolor presentes en pacientes con dolor crónico. En este trabajo, se utilizó la versión española adaptada por Rodríguez Franco y colaboradores (2000). Dicha adaptación consta de 16 ítems y cuatro factores: queja no verbal, queja verbal, evitación de estímulos y evitación de actividades. Cada ítem valora la frecuencia con la que el paciente usó un determinado comportamiento en una escala tipo Likert de 0 (nunca) a 4 (siempre). Para obtener la puntuación de cada factor se realiza la suma de los ítems que lo conforman. La consistencia interna de los factores (coeficientes α de Cronbach) oscilan entre 0.73 y 0.80 (Rodríguez Franco, Caño García, & Blanco Picabia, 2000).

3.2.4. OTROS INSTRUMENTOS AUTOINFORMADOS

Inventario de Lateralidad Manual de Edinburgh

El inventario de lateralidad manual de Edinburgh (Oldfield, 1971) evalúa la preferencia manual al realizar diferentes tareas como escribir, lanzar un objeto, cepillarse los dientes, levantar una tapa de una caja, etc. La puntuación de la prueba se realiza asignando dos puntos en caso de que la respuesta del individuo haya sido que su preferencia manual es totalmente diestra o zurda, un punto si es predominantemente diestra o zurda y 0 puntos si es ambidiestra. Para llevar a cabo la clasificación de los individuos se suele usar el cociente de lateralidad (CL), calculado mediante la expresión $CL=(D-I)/(D+I)\times 100$. Dicho cociente puede ir desde -100 (totalmente zurdo) a 100 (totalmente diestro). Se considera que los sujetos son zurdos si sus puntuaciones se encuentra entre -100 y -71; mientras que se consideran diestros si su puntuación se encuentra entre 71 y 100 (Dragovic, 2004).

Cuestionario de Slater-Usoh-Steed

El cuestionario de Slater, Usoh & Steed (SUS) (Slater, Usoh, & Steed, 1994) evalúa la sensación de presencia ("Por favor, valore en qué medida tuviste la sensación de "estar allí", en el entorno mostrado"), de realidad ("¿Ha habido momentos durante la experiencia en los que el entorno mostrado, constituyó para ti la "realidad" y casi te olvidaste del mundo real") y de recuerdo ("¿Cuándo piensas ahora en esta experiencia, piensas en el entorno más como una imagen que viste, o más como algún lugar que has visitado") en un entorno virtual. Cada uno de los tres ítems permite responder mediante una escala numérica que va desde 1 (mínimo) a 7 (máximo). La puntuación final de nivel de presencia fue obtenida mediante la suma de las tres valoraciones.

Self - Assessment Manikin

El Maniquí de autoevaluación (Lang, 1980) (SAM, *Self-Assessment Manikin*) es una medida pictográfica no verbal que evalúa el estado afectivo del participante ante estímulos emocionales. El SAM refleja dos dimensiones básicas emocionales: valencia y arousal o activación. La dimensión de valencia se examina mediante una figura que muestra desde un rostro sonriente hasta otro triste; mientras que la dimensión de activación se evalúa mediante una figura que muestra un estado agitado hasta otro somnoliento/relajado. Cada dimensión consta de 9 posiciones diferentes que van desde el extremo máximo hasta el extremo mínimo. El sujeto debe señalar el punto que mejor refleja su estado emocional ante los estímulos que

se presentan. En el caso de la valencia una puntuación igual a 1 (rostro triste) representa lo desagradable y 9 (rostro sonriente) lo agradable; mientras que en la dimensión de activación, una puntuación igual a 1 (rostro somnoliento/relajado) representa un estado de calma y 9 (rostro agitado) de máxima activación. En el este trabajo los participantes completaron la versión de "lápiz y papel" del SAM (Bradley & Lang, 1994).

Cuestionario de Estado de Reposo

Este cuestionario fue diseñado específicamente para examinar las estrategias utilizadas durante las condiciones de reposo y atención al dolor en los estudios 1 y 2 de esta tesis. Las participantes debían indicar cuál de las siguientes estrategias era la que mejor describía lo que habían estado haciendo durante esas condiciones experimentales: (a) mover alguna parte del cuerpo bruscamente, (b) pensar en forma de imágenes, (c) pensar en forma de discurso interior, (d) recordar palabras, oraciones o conversaciones, (e) centrar la atención en alguna sensación corporal, (f) tener pensamientos recurrentes sobre un tema, o (g) hacer cualquier otra cosa. Las respuestas de las participantes fueron clasificadas en tres categorías: estrategias cognitivas (pensar o recordar), estrategias sensitivas (prestar atención a las sensaciones corporales, mover alguna parte del cuerpo) u otras estrategias.

Escala sobre satisfacción con el tratamiento

La escala de satisfacción con el tratamiento está formada por 7 ítems que pretenden evaluar en qué medida el tratamiento realizado se ha mostrado lógico, útil, satisfactorio o aversivo para las pacientes. Cada uno de los ítems debía puntuarse en una escala Likert que va desde 0 (nada) a 10 (muchísimo). Esta escala fue elaborada específicamente en el marco de la presente tesis doctoral para conocer la valoración que realizaban los pacientes de la intervención cognitivo-conductual llevada a cabo en el estudio 4.

3.3. TAREAS EXPERIMENTALES

El siguiente apartado describe brevemente las tareas experimentales que fueron utilizadas en los cuatro estudios que componen esta tesis. En términos generales, estas tareas fueron diseñadas para examinar la variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *heart rate variability*) (estudios 1, 2 y 4), los efectos de la inducción emocional mediante entornos virtuales (estudio

3 y 4), la modulación afectiva de los reflejos de sobresalto y defensa (estudio 3) y los efectos de una intervención cognitivo-conductual (estudio 4).

3.3.1. TAREA PARA EXAMINAR CAMBIOS EN LA VARIABILIDAD DE LA TASA CARDÍACA

La variabilidad de la tasa cardíaca se ha utilizado en diferentes estudios para poner de manifiesto el hecho de que las personas que padecen FM presentan una alteración del SNA, caracterizada por una actividad parasimpática reducida y un tono simpático elevado en reposo, así como una respuesta reducida ante estímulos estresantes (véase apartado de Introducción). En la presente tesis, además de intentar replicar los resultados previos en situación de reposo, se introdujeron dos condiciones experimentales para las que no existen datos concluyentes en pacientes con FM y dolor crónico, en general: atención dirigida hacia el dolor y respiración pautada.

Para la condición de reposo, se pidió a las participantes que permanecieran lo más relajadas posible, procurando no realizar ningún movimiento brusco ni hablar durante el registro. Exceptuando eso, no se dio ninguna instrucción adicional sobre lo que las participantes debían hacer durante el registro bajo esta condición. Esta condición experimental tenía una duración de 5 minutos, durante los cuales se llevó a cabo un registro psicofisiológico de manera continua. La condición de reposo formó parte de los estudios 1, 2 y 4.

Durante la condición de atención al dolor, las pacientes con dolor crónico debían focalizar su atención en el dolor que sentían en ese momento. En el caso de las voluntarias sanas, al no presentar dolor en el momento del estudio, se les instruyó para que recordasen un dolor físico que hubieran padecido recientemente y que se focalizaran su atención en dicho episodio. El registro psicofisiológico bajo esta condición experimental tuvo también una duración de 5 minutos y formó parte de los estudios 1, 2 y 4.

En la condición experimental de respiración pautada se pidió a las participantes en los estudios 1, 2 y 4 que controlasen el ritmo de su respiración siguiendo el ritmo mostrado por un vídeo diseñado específicamente para dicha tarea. El vídeo mostraba la silueta de una mujer e indicaba la inspiración o espiración mediante unas flechas que apuntaban hacia el interior o el exterior de la boca, respectivamente (figura 1). El ritmo marcado por el vídeo era de 12 respiraciones por minuto, considerado como un ritmo cercano al ritmo de respiración medio en adultos sanos (Vaschillo, Vaschillo, & Lehrer, 2006). Esta condición experimental tenía como objetivo controlar la influencia de la respiración en la variabilidad de la tasa cardíaca. La

condición de respiración pautada tenía una duración 5 minutos en los que, de manera continua, se llevaba a cabo el registro psicofisiológico.

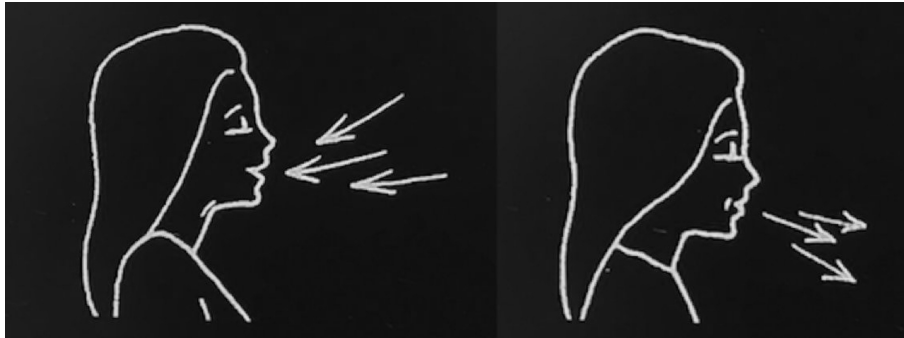


Figura 1. Estímulos utilizados en la condición experimental “respiración pautada” para indicar que el participante inspire (izquierda) o espire (derecha) el aire.

3.3.2. INDUCCIÓN EMOCIONAL MEDIANTE ENTORNOS VIRTUALES

Como se ha indicado en el apartado de Introducción, la visualización de imágenes afectivas es uno de los procedimientos experimentales más utilizados para examinar el procesamiento emocional en humanos. Recientemente, la tecnología de realidad virtual está permitiendo explorar nuevas formas de inducción emocional con una mayor validez ecológica y una mejor sensación de inmersión por parte del sujeto. A lo largo de este trabajo de tesis, se han usado entornos virtuales para inducir diferentes estados emocionales y examinar la modulación afectiva de los reflejos defensivos (estudio 3), así como elemento terapéutico en la intervención cognitiva-conductual para inducir emociones positivas (estudio 4). Los entornos utilizados en ambos estudios forman parte del proyecto *Engaging Media for Mental Health Applications* (EMMA) y fueron validados por Baños y colaboradores (Baños et al., 2004, 2005). A continuación se ofrece información sobre los entornos virtuales utilizados.

Entornos virtuales para inducir emociones agradables, neutras y desagradables

En el estudio 3, se presentaban entornos virtuales que representaban un paseo por diferentes localizaciones de un parque. Las participantes visualizaron tres paseos virtuales por el parque en los cuales se inducían tres estados afectivos diferentes: positivo o agradable, neutro y negativo o desagradable. Cada uno de los tres paseos virtuales por el parque tenía una duración de 10 minutos, seguía la misma estructura e incluía cuatro fases diferenciadas:

- Inducción del estado emocional (duración: 140 segundos): se inducía un estado afectivo (agradable, neutro o desagradable) mediante una narración en primera persona en la que se explicaba cómo se sentiría una persona al caminar por el parque.
- Paseo a través del parque (duración: 110 segundos): la imagen simula un paseo por el interior del parque, deteniéndose en diferentes localizaciones para observarlas con detalle. El sonido para evocar la respuesta cardíaca de defensa siempre se presentó durante esta fase.
- Elicitación de una respuesta de sobresalto (duración: 210 segundos): el paseo se detiene en el centro del parque donde hay un cenador. Dentro de dicho cenador van apareciendo de forma sucesiva hasta cinco frases de acuerdo con el estado afectivo desencadenado inicialmente (p. ej., “La vida es maravillosa” en el caso de inducción emocional agradable, “El piso está en venta” para la inducción emocional neutra y “Mi cuerpo no aguanta tanto sufrimiento” para la inducción emocional desagradable). La aparición de cada frase fue acompañada por una de las siguientes fotografías seleccionadas del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS, *International Affective Picture System*): 1340, 1602, 2550, 8120 y 8350 (para la inducción emocional agradable); 2235, 7041, 7095, 2514, y 7185 (para la inducción emocional neutra); 6550, 2800, 2120, 9490, 3230 (para la inducción emocional desagradable). La presentación conjunta de cada imagen y frase afectiva fue programada para que permaneciera en la pantalla durante 12 segundos y que apareciera a los 35, 70, 105, 140, y 175 segundos después del inicio de esta fase del entorno virtual. Además, el programa utilizado permitía aplicar de forma aleatoria un sonido intenso durante la presentación de la imagen-frase afectiva para desencadenar un reflejo de sobresalto.
- Final del paseo virtual (duración: 140 segundos): el paseo por el parque continua hasta que llega a un teatro donde se simula como la persona se sienta y se relaja.

Entornos virtuales para la intervención cognitivo-conductual

Uno de los componentes de la intervención cognitivo-conductual llevada a cabo en el estudio 4 era la inducción de estados de ánimo positivos mediante el uso de entornos virtuales. Se usaron tres entornos virtuales diferentes, dos de ellos estaban ambientados en un prado y otro en la playa. Cada uno de los entornos virtuales tenía una duración aproximada de 20 minutos y estaba compuesto por dos fases diferenciadas:

- Inmersión en el mundo virtual: se proporcionaban instrucciones de *mindfulness* sobre cómo observar los diferentes elementos que formaban los entornos (por ejemplo, los sonidos del mar, las olas, las gaviotas o el amanecer en el caso del entorno virtual de la playa; la hierba, los árboles, el canto de los pájaros, o las nubes en el caso del entorno virtual del prado), cómo prestar atención al momento presente y cómo participar de la experiencia sin juzgar.
- Inducción de vigor y otras emociones positivas: se trataban, en cada uno de los entornos, diferentes aspectos sobre la fibromialgia a la vez que se pretendía inducir emociones positivas. El primer entorno virtual incluía una explicación sobre la necesidad de la gestión de la actividad e instrucciones para aumentar la motivación de realizar actividades significativas. El segundo entorno virtual presentado abordó el reconocimiento y la superación de las barreras, como los pensamientos y creencias, que impiden la realización de actividades. Finalmente, el tercer entorno virtual incluyó instrucciones para reconocer las fortalezas personales y así aumentar la motivación para llevar a cabo las actividades significativas.

3.3.3. REFLEJOS DEFENSIVOS: REFLEJO DE SOBRESALTO Y RESPUESTA CARDÍACA DE DEFENSA

Como se ha comentado anteriormente, el estudio 3 examinó la modulación afectiva del reflejo de sobresalto y la respuesta cardíaca de defensa mediante la visualización de diferentes entornos virtuales (agradable, neutro, desagradable). En particular, el reflejo de sobresalto se provocó durante la fase denominada “elicitación de una respuesta de sobresalto” de cada uno de los tres paseos virtuales que se han descrito más arriba. La respuesta o reflejo de sobresalto se desencadenó mediante la presentación aleatoria de un sonido intenso (ruido blanco de 105 dB y 50 ms de duración) cuando el sujeto estaba visionando cada una de las combinaciones de imágenes y frases (duración 12 segundos) descritas anteriormente.

La respuesta cardíaca de defensa se examinó en el estudio 3 mediante la presentación de un sonido intenso (ruido blanco de 105 dB de intensidad, 500 ms de duración) durante la fase de “paseo a través del parque” de cada uno de los entornos virtuales. La latencia para la presentación del estímulo auditivo fue de 60 ± 15 segundos, siendo diferente para cada condición experimental. La presentación de todos los estímulos auditivos se llevó a cabo mediante auriculares.

3.3.4. INTERVENCIÓN COGNITIVO-CONDUCTUAL

El estudio 4 se diseñó para examinar los efectos de una intervención cognitivo-conductual multicomponente en pacientes con fibromialgia. La intervención incluía los siguientes componentes, que serán descritos con más detalle junto con el estudio 4: (a) psicoeducación sobre el dolor crónico y la fibromialgia, (b) activación conductual, (c) reestructuración cognitiva, (d) *mindfulness* (e) inducción de emociones positivas mediante entornos virtuales y (f) prevención de recaídas. Dicha intervención constaba de sesiones grupales con una duración de dos horas, llevadas a cabo dos veces por semana durante tres semanas.

3.4. MEDIDAS PSICOFISIOLÓGICAS

Este apartado describe brevemente las medidas psicofisiológicas que fueron registradas en los cuatro estudios que componen esta tesis. En términos generales, se registró la actividad cerebral mediante electroencefalografía (estudio 3) y la actividad del sistema nervioso periférico mediante electrocardiografía (estudios 1-4) y la actividad muscular mediante electromiografía (estudio 3).

3.4.1. ELECTROENCEFALOGRAFÍA

El registro de la actividad eléctrica cerebral se llevó a cabo mediante electroencefalografía con 32 electrodos distribuidos según el Sistema Internacional 10/20 y referenciados en los mastoides. A su vez, los movimientos oculares verticales se registraron mediante dos electrodos situados en la región orbicular del ojo izquierdo. Para llevar a cabo dichos registros se utilizó un amplificador QuickAmp con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, un filtro de pasa banda de 0.10 a 70 Hz con un filtro *notch* específico de 50 Hz. Las impedancias de los electrodos del electroencefalograma (EEG) y del electrooculograma (EOG) fueron menores a 5 k Ω . Posteriormente, la señal de EEG se segmentó, se corrigieron los artefactos por movimientos oculares mediante un procedimiento *offline*, se filtró digitalmente (filtro paso bajo, 30 Hz) y se eliminaron automáticamente aquellos segmentos que contenían artefactos. Finalmente, se computó la Transformada Rápida de Fourier (FFT, *Fast Fourier Transform*) para obtener la potencia espectral de las siguientes bandas de frecuencia: delta (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–12 Hz), beta1 (12–18 Hz), y beta2 (18–22 Hz).

3.4.2. ELECTROMIOGRAFÍA

El reflejo motor de sobresalto se estudió mediante electromiografía superficial con electrodos situados sobre el músculo orbicular del ojo derecho. La actividad electromiográfica fue adquirida mediante un amplificador Biopac MP150 con una tasa de muestreo de 1000 Hz, y aplicando un filtro pasa banda de 30 a 500 Hz con un filtro *notch* de 50 Hz. La señal obtenida fue rectificadora, integrada y suavizada, siendo corregida, a continuación, mediante la sustracción de los 100 milisegundos previos (línea base) a la aparición del estímulo. El reflejo motor de sobresalto se definió como el pico de mayor amplitud entre los 20 y 110 milisegundos después de la aparición del estímulo auditivo.

3.4.3. ELECTROCARDIOGRAFÍA

Se usaron dos amplificadores diferentes de la marca BIOPAC para registrar la actividad cardíaca. En los estudios 1, 2 y 4 se utilizó un amplificador MP35 con una tasa de muestreo de 1000 Hz y un filtro pasa banda de 0.5 a 35 Hz. Por su parte, en el estudio 3, la actividad cardíaca se adquirió mediante un amplificador MP150 con una tasa de muestreo de 1000 Hz y aplicando un filtro pasa banda entre 1 a 35 Hz. En todos los casos, la tasa cardíaca se obtuvo a partir del registro de la actividad electrocardiográfica. El intervalo entre latidos (IBI, *interbeat intervals*) se definió como el tiempo transcurrido en milisegundos entre dos picos R sucesivos (figura 2). Dichos intervalos fueron detectados *offline* mediante la herramienta informática para la detección de latidos QRSTool (Allen, Chambers, & Towers, 2007). Las series de IBIs generadas por dicho programa fueron inspeccionadas visualmente y se corrigieron manualmente añadiendo los latidos no detectados o eliminando aquellos que se habían detectado de manera errónea.

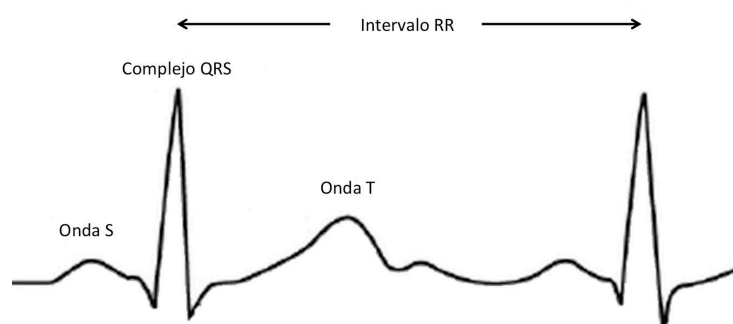


Figura 2. Representación esquemática de una onda cardíaca y del intervalo RR.

Los índices de variabilidad de la tasa cardíaca se obtuvieron a partir del análisis de las series de IBIs mediante el software Kardia (Perakakis, Joffily, Taylor, Guerra, & Vila, 2010). Los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo extraídos fueron la desviación estándar de los intervalos RR (SDNN, *standard deviations of the mean RR interval*) y la media cuadrática de la diferencia de los intervalos RR sucesivos (RMSSD, *root-mean square of the difference of successive RR intervals*). En el caso de los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio de frecuencia, se obtuvieron la potencia de la banda de alta frecuencia cardíaca (HF, *high frequency*) (0.15 - 0.4 Hz), la potencia de la banda de baja frecuencia cardíaca (LF, *low frequency*) (0.04 - 0.015 Hz) y la potencia de la banda de muy baja frecuencia cardíaca (VLF, *very low frequency*) (0.01 - 0.04 Hz). Dichos índices en el dominio de la frecuencia se obtuvieron utilizando la FFT.

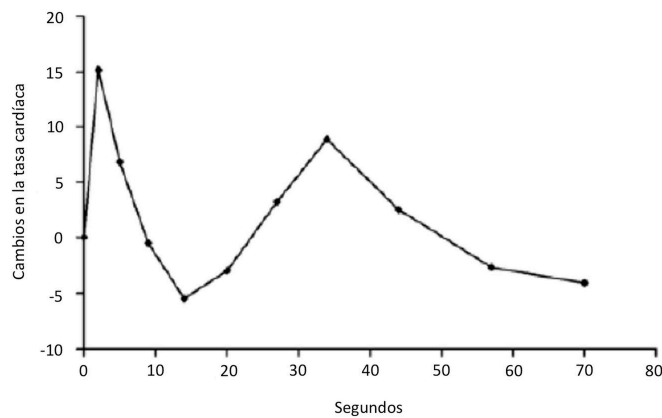


Figura 3. Esquema de la respuesta cardíaca de defensa. (Adaptado de Vila et al., 2007)

Finalmente, la respuesta cardíaca de defensa se extrajo, mediante el software Kardia, a partir de las series de IBIs generadas. Para ello, se analizó la tasa cardíaca (segundo a segundo) durante los 80 segundos posteriores a la presentación del estímulo auditivo. Estas puntuaciones se expresaron en términos de puntuaciones diferenciales respecto al valor promedio de los 15 segundos anteriores a la presentación del estímulo (línea de base). Para facilitar el análisis, los 80 valores de tasa cardíaca se redujeron a 10 (Vila et al., 2007), correspondientes a las medianas de los 10 intervalos que siguen (figura 3): dos intervalos de 3 segundos (segundos 1-3 y 4-6); dos intervalos de 5 segundos (segundos 7-11 y 12-16); tres intervalos de 7 segundos (segundos 17-23, 24-30 y 31-37); tres intervalos de 13 segundos (segundos 38-50, 51-63 y 64-76).

4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SOBRE MODULACIÓN DEL SISTEMA DEFENSIVO EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Este apartado presenta los 4 estudios que conforman la presente tesis doctoral en formato de artículo científico (introducción, métodos, resultados, y discusión). El estudio 3 fue publicado en 2015 en la revista *Psychosomatic Medicine* y lo que se presenta aquí, con la intención de mantener un formato uniforme en todo el documento de tesis, es una traducción de dicha publicación. Los artículos correspondientes a los estudios 1, 2 y 4 se encuentran preparados para ser enviados a una revista con impacto científico.

4.1. ESTUDIO 1: DISMINUCIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA TASA CARDÍACA EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

4.1.1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es el encargado de mantener la homeostasis en parámetros tan vitales como la respiración, la temperatura y la tasa cardíaca (Meeus et al., 2013). Además, la actividad del SNA se ha relacionado con la respuesta al estrés y al dolor (Dishman et al., 2000; Meeus et al., 2013; Schommer, Hellhammer, & Kirschbaum, 2003; Tak et al., 2009) e involucrado, como factor de mantenimiento en el dolor crónico (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Martínez-Lavín, 2007, 2012; Meeus et al., 2013; Passatore & Roatta, 2006; Tak et al., 2009; Vierck, 2006; Visser & Van Dieën, 2006). Uno de los trastornos de dolor crónico en el que existe cierta evidencia de alteraciones en la actividad del SNA es el síndrome de fibromialgia (FM) (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). Así, por ejemplo, se ha sugerido que síntomas como la alodinia (Blumberg et al., 1997; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000), la fatiga (Staud, 2008), los problemas de sueño y de ansiedad (Kulshreshtha et al., 2012; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000) podrían estar causados por una hiperactividad del sistema nervioso simpático.

Un método no invasivo que se ha mostrado útil para medir la actividad del SNA es el análisis de la variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *heart rate variability*) (Cohen et al., 2000; Martínez-Lavín et al., 1998; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Reyes del Paso et al., 2010; Staud, 2008). Diferentes estudios han señalado que las personas que padecen fibromialgia muestran una reducción significativa en los índices de HRV relacionados con la actividad parasimpática del SNA tanto en registros de 24 horas (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín et al., 1998; Raj,

Brouillard, Simpson, Hopman, & Abdollah, 2000) como en registros de laboratorio más cortos (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha et al., 2012). Sin embargo, mientras que los resultados que indicaron una reducción de la desviación estándar de los intervalos RR (*SDNN, standard deviations of the mean RR interval*) y en la potencia de alta frecuencia (*HF, high frequency*) son bastante consistentes, los resultados derivados de la media cuadrática de la diferencia de los intervalos RR sucesivos (*RMSSD, root-mean square of the difference of successive RR intervals*) y de la potencia de baja frecuencia (*LF, low frequency*) proporcionan una evidencia menos sólida (Meeus et al., 2013). Al mismo tiempo, las investigaciones previas han indicado que la reactividad cardiovascular de pacientes con fibromialgia está disminuida en respuesta a estresores tanto mentales (Reyes del Paso et al., 2010) como físicos (Reyes del Paso et al., 2011).

Resultados similares se han encontrado en otros trastornos de dolor crónico. Pacientes con dolor músculo-esquelético en la zona posterior exhibieron una reducción de la actividad parasimpática en reposo, caracterizada por una menor *SDNN* y menor potencia de la banda *LF*; así como también una respuesta alterada ante diferentes estresores (Gockel et al., 1995; Hallman et al., 2011; Kalezic et al., 2007). Sin embargo, solo un estudio ha comparado la actividad del SNA entre pacientes con fibromialgia y otros trastornos de dolor crónico, llegando a la conclusión de que no existían diferencias entre los grupos en el nivel de *HRV* (Mostoufi et al., 2012).

Debido a que aún no están claras las características de las alteraciones del SNA en pacientes con fibromialgia y en otros trastornos de dolor crónico, el objetivo de este estudio ha sido investigar los cambios en la *HRV* en pacientes con fibromialgia, pacientes con dolor crónico de espalda (*DCE*) y un grupo de voluntarias sanas (*VS*) durante tres condiciones experimentales: en reposo (línea base), al prestar atención al dolor y en respiración pautada. Teniendo en cuenta todo lo comentado hasta el momento, se hipotetizó que las pacientes con dolor crónico presentarían, en general, una menor variabilidad de la tasa cardíaca que las voluntarias sanas. Además, durante la condición de atención al dolor se esperó una reducción de la *HRV*, siendo dicha reducción menor en las pacientes con dolor crónico que en las voluntarias sanas.

4.1.2. METODOLOGÍA

Participantes

Se contactó con las participantes a través de anuncios en diferentes asociaciones de pacientes con fibromialgia, asociaciones culturales y deportivas y asociaciones sin ánimo de lucro, en la

Unidad de dolor del Hospital Universitario de Son Espases y a través del servicio de información de la Universitat de les Illes Balears. Se entrevistó y se dio cita telefónicamente a aquellas voluntarias que estaban interesadas en participar en el estudio, explicándoles en qué consistía y asegurando que no cumplían ninguno de los criterios de exclusión. Finalmente, 20 pacientes con fibromialgia, 20 pacientes con dolor crónico de espalda y 20 voluntarias sanas participaron en el estudio. Las pacientes con dolor crónico (FM y DCE) fueron diagnosticadas por especialistas, mientras que las VS no debían presentar sintomatología dolorosa. Todas las participantes fueron mujeres y se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: presencia de trastornos cardiovasculares, de trastornos neurológicos, de enfermedades orgánicas graves, de trastornos mentales como trastorno primario, de abuso o dependencia de sustancias, así como estar embarazada en el momento del estudio. La mayoría de las pacientes estaban tomando algún tipo de medicación incluyendo analgésicos, relajantes musculares, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antidepresivos, ansiolíticos, opioides y antiepilépticos durante la realización del estudio. Asimismo dos de las voluntarias sanas estaban tomando ansiolíticos debido a problemas para conciliar el sueño (ver tabla 3).

Las participantes recibieron información detallada sobre en qué consistía el estudio y se obtuvo el consentimiento informado. El estudio siguió la Declaración de Helsinki (1991) y fue aprobado por el Comité Ético Regional del Gobierno de las Illes Balears.

Medidas de autinforme

Las participantes respondieron a una batería de cuestionarios con el objetivo de evaluar su estado de salud y calidad de vida, su estado afectivo y las características de su dolor y fatiga. Así, todas las participantes completaron el Cuestionario de Salud SF-36 para evaluar su calidad de vida, el Inventario de Depresión de Beck - II (BDI-II, *Beck Depression Inventory-II*), la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS, *Positive and Negative Affect Schedule*) y la Escala de Ansiedad Rasgo - Estado (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*) para evaluar las características afectivas de las participantes. Además, con el objetivo de evaluar las características clínicas, solo las pacientes con FM y las pacientes con DCE completaron el Inventario Multidimensional de Dolor de West Haven-Yale (WHYMPI, *West Haven - Yale Multidimensional Pain Inventory*), el Inventario Breve de Dolor (BPI, *Brief Pain Inventory*), el Inventario Breve de Fatiga (BFI, *Brief Fatigue Inventory*) y el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ, *Fibromyalgia Impact Questionnaire*). Para más información sobre los cuestionarios se puede consultar el punto 3.2.

Por otra parte, también se midió el nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo que presentaban las participantes en diferentes momentos durante la sesión. Para ello se utilizó una escala Likert con puntuaciones de 0 a 10. Puntuaciones más altas indicaban mayor nivel de dolor, mayor fatiga y un estado de ánimo más negativo.

Finalmente, las participantes también respondieron al Cuestionario de Estado de Reposo (RSQ, *Resting State Questionnaire*) para informar de las estrategias tomadas en las condiciones de reposo y de atención al dolor.

Tarea experimental

La tarea constaba de tres condiciones experimentales: línea base o reposo, atención al dolor y respiración pausada. En la condición de línea base, se instruyó a las participantes a permanecer sentadas, relajadas y sin hablar. En la condición de atención al dolor, las pacientes debían centrar su atención en el dolor que sentían en ese momento, mientras que las voluntarias sanas debían recordar un dolor físico pasado fácilmente identificable para ellas. Durante la condición de respiración pausada, las participantes debían controlar el ritmo de su respiración siguiendo un vídeo que mostraba la silueta de una mujer que indicaba cuando se debía inspirar y espirar. Durante la inspiración, aparecían unas flechas que indicaban hacia el interior de la boca de la silueta, mientras que durante la espiración las flechas aparecían en dirección contraria (figura 1). El vídeo mantenía un ritmo de 12 respiraciones por minuto. Este ritmo es cercano al ritmo medio de respiración en adultos sanos (Vaschillo et al., 2006) y permitió controlar la influencia de la respiración en los índices de variabilidad de la tasa cardíaca. Cada una de las condiciones experimentales tenía una duración de 5 minutos.

Antes de empezar con la tarea y después de cada una de las fases experimentales, las participantes valoraron de 0 a 10 su nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo. Además, después de la condición de línea base y después de la condición de prestar atención al dolor, se les pidió que respondieran al RSQ.

Medidas psicofisiológicas

La actividad cardíaca, captada a partir de la derivación II, se registró de manera continua mediante un amplificador Biopac (MP35, Biopac Systems, Inc., USA) con una tasa de muestreo de 1000 Hz y un filtro pasa banda de 0.5 a 35 Hz. La señal obtenida se dividió en segmentos correspondientes a cada una de las condiciones experimentales y se obtuvieron de manera *offline* los intervalos entre latidos (IBIs, *interbeat intervals*) mediante la herramienta

informática para la detección de latidos QRSTool (Allen et al., 2007). Las series de IBIs generadas por dicho programa fueron inspeccionadas visualmente y se corrigieron manualmente añadiendo los latidos no detectados o eliminando aquellos que se habían detectado de manera errónea.

A partir de dichas series de IBIs, se obtuvieron los diferentes índices de HRV mediante el software Kardia (Perakakis et al., 2010). Se computó la SDNN y RMSSD como índices de la variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo y las potencias de las bandas de HF (0.15 - 0.4 Hz), LF (0.04 - 0.015 Hz) y VLF (0.01 - 0.04 Hz) mediante FFT, como índices de HRV en el dominio de la frecuencia. Todas las medidas sobre los índices fueron transformadas a una escala logarítmica para corregir la asimetría positiva significativa que éstas presentaban.

Procedimiento

A la llegada al laboratorio, se explicaba a las participantes en qué consistía el estudio, se contestaban a todas las preguntas que tuvieran en ese momento y se obtenía el consentimiento informado. A continuación, las participantes respondían a una entrevista semi-estructurada con el objetivo de evaluar sus características sociodemográficas, su estado de salud en general y obtener información sobre la medicación que estaban tomando en ese momento. Asimismo, las participantes respondían a la batería de cuestionarios descritos más arriba.

Una vez finalizada la evaluación psicológica, se colocaban los diferentes electrodos y, después de un período de adaptación, comenzaba el registro psicofisiológico y la tarea experimental. Dicha tarea experimental siempre se iniciaba con la condición de reposo mientras que el orden de las condiciones atención al dolor y respiración pautada fue contrabalanceado entre los sujetos.

Análisis estadístico

Los datos sociodemográficos, las puntuaciones de los cuestionarios y las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y estado de ánimo previos a la tarea se analizaron mediante pruebas no paramétricas. Se usó la prueba de Kruskal–Wallis para analizar las diferencias entre grupos. En el caso de obtener diferencias significativas, se realizaban comparaciones dos a dos usando la prueba de Mann–Whitney. Los datos sobre las características clínicas de las pacientes con FM y de las pacientes con DCE se analizaron mediante la prueba de Mann–Whitney. La toma

de medicamentos y los resultados de RSQ se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. Los datos sobre las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y ánimo después de cada una de las condiciones experimentales, así como también los datos de cada uno de los índices de variabilidad de la tasa cardíaca se analizaron mediante un análisis de la varianza (ANOVA) con el factor entre-sujetos GRUPO (FM, DCE y VS) y el factor intra-sujetos CONDICION (línea base, atención al dolor y respiración pautada). En cada uno de los ANOVAs se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser a los grados de libertad. Además en las comparaciones *post-hoc* se aplicó el ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples. Estos análisis estadísticos se realizaron usando el software SPSS 20.

4.1.3. RESULTADOS

Características clínicas y sociodemográficas

Los tres grupos de participantes en el estudio no diferían en edad ni en el índice de masa corporal (IMC) (tabla 4). Sin embargo, las pacientes con dolor crónico estaban tomando más medicación que las VS (tabla 3). De manera más específica, las pacientes con FM se diferenciaban de las VS en todos los fármacos estudiados, mientras que las pacientes con DCE tomaban más antidepresivos, analgésicos, relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que las VS. Además, las pacientes con FM estaban tomando más fármacos opioides y antiepilépticos que las pacientes con DCE.

Tabla 3. Medicación tomadas por las participantes

	Pacientes FM (n = 20)		Pacientes DCE (n = 20)		Voluntarias Sanas (n = 20)		p
	n	%	n	%	n	%	
Antidepresivos	18	90%	12	60%	0	0%	< .001 ^{b,c}
Analgésicos/Relajantes/AINEs	13	65%	10	50%	0	0%	< .001 ^{b,c}
Ansiolíticos	12	60%	7	35%	2	10%	.004 ^b
Opioides	14	70%	4	20%	0	0%	.001 ^{a,b}
Antiepilépticos	11	55%	3	15%	0	0%	.001 ^{a,b}

Nota. FM = Fibromialgia; DCE = Dolor crónico de espalda; AINEs= Antiinflamatorios no esteroideos; a = Diferencias significativas entre pacientes de FM y DCE; b = Diferencias significativas entre pacientes de FM y VS; c = Diferencias significativas entre pacientes de DCE y VS.

Medidas de autoinforme

La tabla 4 muestra los resultados del análisis sobre las puntuaciones de las medidas autoinformadas que evalúan la salud y el estado afectivo de las participantes. Las puntuaciones en el cuestionario SF-36 fueron significativamente diferentes entre los tres grupos en las ocho dimensiones que componen el cuestionario ($ps < .001$). Al realizar las comparaciones por pares, se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes y las voluntarias sanas ($ps < .01$). Específicamente, ambos grupos de pacientes mostraron puntuaciones más bajas en cada una de las dimensiones del SF-36 en comparación con las voluntarias sanas. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las dimensiones del SF-36 entre las pacientes de FM y las pacientes de DCE. Por

Tabla 4. Características sociodemográficas, salud general y perfil del estado afectivo de las pacientes con fibromialgia, las pacientes con dolor crónico de espalda y las voluntarias sanas.

	Pacientes FM (n = 20)		Pacientes DCE (n = 20)		Voluntarias Sanas (n = 20)		p
	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango	
Edad, años	52.3 ± 9.1	29 – 65	48.8 ± 7.4	36 – 60	48.3 ± 7.7	36 – 63	.175
IMC (kg/m ²)	25.6 ± 3.5	19.3 – 30.8	24.7 ± 4.3	18.6 – 34.1	22.8 ± 3.6	19.4 – 30.1	.078
Cuestionario de Salud SF-36							
Funcionamiento Físico	44.9 ± 23.2	0 – 90	58.5 ± 25.4	0 – 95	93.8 ± 8.1	80 – 100	< .001 ^{b,c}
Funcionamiento Social	51.7 ± 22.7	12.5 – 100	52.3 ± 21.9	0 – 87.5	90.0 ± 14.4	62.5 – 100	< .001 ^{b,c}
Rol Físico	9.1 ± 21.9	0 – 75	10.0 ± 27.4	0 – 100	81.9 ± 31.8	33.3 – 100	< .001 ^{b,c}
Role Emocional	46.2 ± 38.5	0 – 100	41.6 ± 38.8	0 – 100	89.2 ± 23.1	33.3 – 100	< .001 ^{b,c}
Vitalidad	26.8 ± 17.7	0 – 75	31.3 ± 20.9	0 – 70	68.0 ± 16.6	25 – 85	< .001 ^{b,c}
Dolor corporal	23.8 ± 16.5	0 – 60	31.0 ± 19.2	0 – 70	75.6 ± 20.7	35 – 100	< .001 ^{b,c}
Salud Mental	38.0 ± 19.1	10 – 76.7	48.2 ± 14.3	16.7 – 78.3	77.0 ± 13.4	48.3 – 93.3	< .001 ^{b,c}
Salud General	29.7 ± 14.8	10 – 70	40.1 ± 15.9	15 – 65	79.5 ± 13.4	55 – 100	< .001 ^{b,c}
Inventario de Depresión de Beck –II							
BDI – II	25.8 ± 12.2	2 – 47	16.2 ± 11.6	0 – 33	4.4 ± 6.7	0 – 28	< .001 ^{a,b,c}
Escala de Afecto Positivo y Negativo							
Afecto Positivo	26.3 ± 8.5	10 – 42	29.6 ± 8.8	13 – 41	35.6 ± 6.4	24 – 47	.002 ^b
Afecto Negativo	23.5 ± 8.1	10 – 39	18.8 ± 8.2	10 – 46	13.5 ± 4.7	10 – 26	< .001 ^{b,c}
Inventario de Ansiedad Rasgo Estado							
Estado	30.3 ± 11.8	11 – 53	21.9 ± 12.3	4 – 49	13.4 ± 7.9	5 – 30	< .001 ^b
Rasgo	33.6 ± 12.1	12 – 53	25.5 ± 11.6	10 – 54	13.1 ± 7.0	3 – 30	< .001 ^{b,c}

Nota. FM = Fibromialgia; DCE = Dolor crónico de espalda; IMC = índice de masa corporal; a = Diferencias significativas entre pacientes de FM y DCE; b = Diferencias significativas entre pacientes de FM y VS; c = Diferencias significativas entre pacientes de DCE y VS

lo que se refiere a las puntuaciones en el inventario BDI-II, se obtuvieron diferencias significativas entre los tres grupos de sujetos ($\chi^2(2) = 27.2, p < .001$). Las comparaciones de medias por pares mostraron que las pacientes con FM se diferenciaban de los otros dos grupos con las puntuaciones más altas ($ps < .017$), y que las pacientes de DCE obtuvieron puntuaciones más altas que las VS ($p < .001$). El análisis de las puntuaciones del PANAS revelaron la existencia de diferencias significativas entre los tres grupos de participantes, tanto en afecto positivo ($\chi^2(2) = 11.0, p = .004$) como en el afecto negativo ($\chi^2(2) = 16.5, p < .001$). Específicamente, las pacientes con FM mostraron un menor afecto positivo ($U = 74.5, p = .001$) y un mayor afecto negativo que las VS ($U = 66.5, p < .001$). Por su parte, las pacientes de DCE presentaron un mayor afecto negativo que las VS ($U = 98.0, p = .005$), pero no mostraron diferencias en el afecto positivo ($U = 137.5, p = .090$). No se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes en ninguna de las dimensiones del cuestionario PANAS. Los grupos diferían también en las puntuaciones de ansiedad rasgo ($\chi^2(2) = 25.7, p < .001$) y estado ($\chi^2(2) = 18.4, p < .001$) medidas mediante el STAI. Otra vez, las pacientes con FM obtuvieron puntuaciones más altas tanto en ansiedad rasgo ($U = 45.0, p < .001$) como estado ($U = 29.0, p < .001$) al compararlas con las VS, mientras que las pacientes de DCE solo se diferenciaron de las VS en cuanto a la ansiedad rasgo ($U = 67.0, p < .001$). No se obtuvieron diferencias en el nivel de ansiedad rasgo o estado entre ambos grupos de pacientes con dolor crónico.

La tabla 5 muestra los resultados obtenidos al comparar las características clínicas (dolor y fatiga) de las pacientes con FM y las pacientes con DCE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la historia de dolor medida en años ($U = 169.0, p = .400$). Sin embargo, las pacientes con FM informaron de mayores niveles de dolor habitual ($U = 105.5, p = .009$) y también en los peores momentos ($U = 121.0, p = .022$) que las pacientes con DCE. En cuanto a las puntuaciones del inventario WHYMPI, las pacientes con FM mostraron un estado de ánimo más negativo ($U = 108.0, p = .012$), más interferencia en las actividades de la vida diaria ($U = 116.5, p = .023$) y un dolor más intenso ($U = 122.5, p = .036$) que las pacientes de DCE. Las pacientes de DCE informaron de la realización de más actividades fuera de casa ($U = 101.0, p = .012$), así como también de llevar a cabo más actividades sociales ($U = 86.5, p = .004$). En relación a las puntuaciones en el BPI, las pacientes con FM indicaron mayores niveles de intensidad del dolor ($U = 107.5, p = .012$) y de interferencia ($U = 103.0, p = .009$) en comparación con las pacientes de DCE. Las pacientes de FM también mostraron puntuaciones más altas en el FIQ ($U = 107.0, p = .012$). Finalmente, ambos grupos de pacientes fueron comparables en cuanto a la intensidad ($U = 148.5, p = .163$) e interferencia ($U = 145.5, p = .140$) de la fatiga medida mediante el BFI.

Tabla 5. Características clínicas de las pacientes con fibromialgia y con dolor cónico de espalda

	Pacientes FM (<i>n</i> = 20)		Pacientes DCE (<i>n</i> = 20)		<i>p</i>
	<i>M</i> ± <i>DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M</i> ± <i>DE</i>	<i>Rango</i>	
Años de dolor	13.8 ± 8.4	1 – 33	13.8 ± 14.2	1 – 52	.400
Dolor (0-10)					
Peor dolor	9.3 ± 1.5	4 – 10	8.2 ± 2.2	1 – 10	.022*
Dolor Habitual	7.1 ± 2.0	3 – 10	5.3 ± 2.0	1 – 10	.009**
Inventario de Dolor Multidimensional West-Haven-Yale					
Apoyo percibido	3.4 ± 2.1	0.0 – 6.0	3.7 ± 1.7	0.0 – 6.0	.860
Ánimo negativo	3.9 ± 1.1	1.7 – 6.0	3.2 ± 0.9	1.8 – 5.0	.012*
Interferencia act. Sociales	3.7 ± 1.5	1.0 – 5.7	3.0 ± 1.8	0.3 – 6.0	.194
Interferencia act. Diarias	4.9 ± 0.7	3.5 – 6.0	3.8 ± 1.5	1.5 – 6.0	.023*
Dolor	4.5 ± 1.1	2.3 – 6.0	3.7 ± 1.2	1.3 – 5.8	.036*
Autocontrol	3.9 ± 1.3	1.0 – 6.0	3.7 ± 1.0	2.0 – 5.5	.445
Respuestas de distracción	3.1 ± 1.7	0.0 – 6.0	4.1 ± 1.6	0.0 – 5.8	.052
Respuestas Solícitas	2.3 ± 1.7	0.0 – 5.6	2.7 ± 1.4	0.0 – 5.4	.456
Respuestas Punitivas	1.6 ± 1.8	0.0 – 5.3	0.6 ± 1.3	0.0 – 5.7	.060
Tareas del hogar	3.9 ± 1.4	1.5 – 6.0	3.4 ± 1.6	1.2 – 6.0	.255
Actividades fuera de casa	1.9 ± 1.2	0.4 – 5.6	2.9 ± 1.3	0.8 – 5.6	.012*
Mantenimiento del hogar	0.9 ± 1.3	0.0 – 4.7	1.7 ± 1.8	0.0 – 5.0	.140
Actividades sociales	1.7 ± 1.5	0.0 – 5.3	2.9 ± 1.2	0.7 – 5.3	.004**
Inventario Breve de Dolor					
Intensidad dolor	6.6 ± 1.7	3.0 – 9.3	5.0 ± 2.0	1.0 – 7.8	.012*
Interferencia	7.1 ± 2.1	2.6 – 9.9	4.7 ± 2.9	0.0 – 9.0	.009**
Inventario Breve Fatiga					
Intensidad Fatiga	7.2 ± 2.0	2.3 – 9.7	5.6 ± 2.6	1.3 – 9.0	.163
Interferencia	6.5 ± 2.1	1.3 – 10.0	5.0 ± 3.2	0.0 – 10.0	.140
Cuestionario del impacto de la Fibromialgia					
FIQ	65.8 ± 21.4	15.4 – 90.4	47.6 ± 23.7	11.1 – 83.4	.012*

Nota. FM = Fibromialgia; DCE = Dolor crónico de espalda. **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001.

Valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y estado de ánimo

La prueba de Kruskal–Wallis mostró que los tres grupos de participantes diferían en el nivel de dolor ($\chi^2(2) = 33.2, p < .001$), de fatiga ($\chi^2(2) = 18.5, p < .001$) y de estado de ánimo negativo ($\chi^2(2) = 18.7, p < .001$) antes de empezar la sesión de registro. Las comparaciones dos a dos usando la prueba de Mann–Whitney revelaron que las pacientes con FM ($U = 17.5, p < .001$) y con DCE ($U = 38.0, p < .001$) indicaban un nivel más elevado de dolor que las VS. Además las pacientes con FM presentaban más fatiga ($U = 43.5, p < .001$) que las VS y un estado de ánimo más negativo ($U = 55.5, p < .001$) que las VS y las pacientes con DCE ($U = 94.5, p = .003$). No se

encontraron más diferencias entre grupos antes de empezar los registros en las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga o ánimo negativo (tabla 6).

Tabla 6 . Niveles de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo las pacientes con fibromialgia, las pacientes con dolor crónico de espalda y las voluntarias sanas previas a la tarea.

	Pacientes FM (n = 20)		Pacientes DCE (n = 20)		Voluntarias Sanas (n = 20)		p
	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango	
Dolor	6.2 ± 2.3	0 – 10	4.6 ± 2.3	0 – 8	0.6 ± 1.3	0 – 5	< .001 ^{b,c}
Fatiga	6.4 ± 3.0	0 – 10	4.3 ± 3.2	0 – 10	1.8 ± 2.0	0 – 7	< .001 ^b
Ánimo negativo	6.7 ± 2.3	3 – 10	4.4 ± 1.6	0 – 7	3.6 ± 1.6	0 – 6	< .001 ^{a,b}

Nota. FM = Fibromialgia; DCE = Dolor crónico de espalda; a = Diferencias significativas entre pacientes de FM y DCE; b = Diferencias significativas entre pacientes de FM y VS; c = Diferencias significativas entre pacientes de DCE y VS.

La figura 4 muestra las valoraciones subjetivas después de cada una de las condiciones experimentales (línea base, atención al dolor y respiración pausada). El ANOVA 3 x 3 mostró diferencias significativas en el factor GRUPO ($F(2, 57) = 37.3, p < .001$) en las valoraciones subjetivas de dolor. Los contrastes *post-hoc* aplicando la corrección de Bonferroni señalaron la existencia de diferencias significativas entre los tres grupos ($ps < .05$). Las pacientes con FM presentaban los niveles más elevados de dolor ($M = 6.7, DE = 2.3$), seguidos por las pacientes de DCE ($M = 4.9, DE = 2.5$) y, finalmente, las VS ($M = 0.9, DE = 1.6$). El efecto principal CONDICIÓN también fue significativo ($F(2, 114) = 7.9, p = .001$) y las comparaciones *post-hoc* indicaron que las puntuaciones más altas se obtuvieron después de prestar atención al dolor, en comparación con las otras dos condiciones experimentales ($ps < .05$). El efecto de interacción GRUPO x CONDICIÓN no fue significativo.

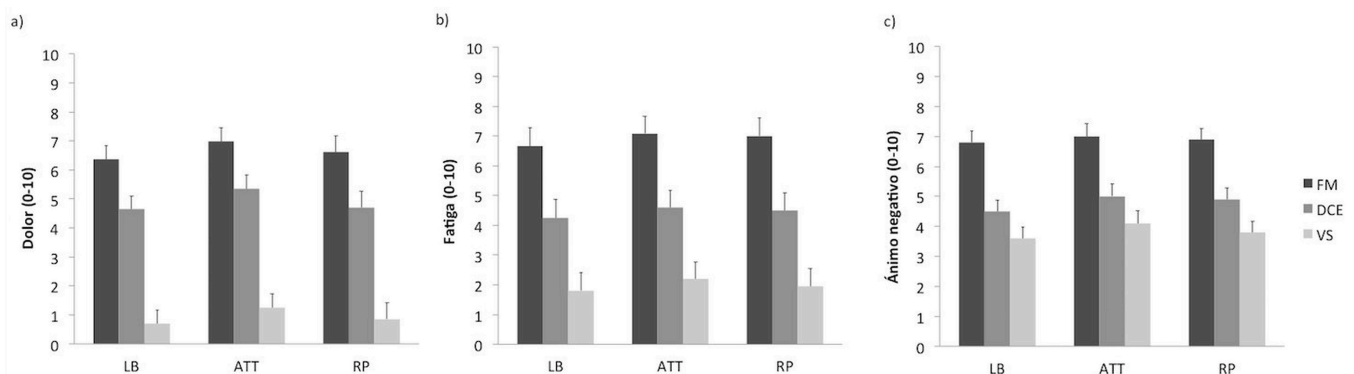


Figura 4. Valoraciones subjetivas de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS) después de cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = respiración pausada).

En el caso de las valoraciones subjetivas de fatiga, el efecto principal de GRUPO resultó ser significativo ($F(2, 57) = 18.7, p < .001$). Las comparaciones por pares señalaron la existencia de diferencias significativas entre las pacientes con FM ($M = 6.9, DE = 2.4; ps < .05$) y los otros dos grupos en la puntuación de fatiga. Además, las pacientes con DCE ($M = 4.5, DE = 3.2$) tenían niveles de fatiga más altos que las VS ($M = 2.0, DE = 1.9; p < .05$). Asimismo, el efecto principal CONDICIÓN también fue estadísticamente significativo ($F(2, 114) = 4.2, p = .028$), mostrando que todas las participantes informaron de mayores niveles de fatiga después de prestar atención al dolor ($p = .042$) y después de la respiración pautada ($p = .024$) en comparación con las valoraciones después de la línea base. El efecto de interacción GRUPO x CONDICIÓN no fue significativo.

Por lo que se refiere a las valoraciones del estado de ánimo negativo, el efecto principal de GRUPO también fue significativo ($F(2, 57) = 18.8, p < .001$). En este caso las comparaciones *post-hoc* revelaron que las pacientes con FM informaron de un estado de ánimo más negativo que los otros dos grupos de participantes ($M = 6.9, DE=2.0; ps < .001$). No se encontraron diferencias significativas en el estado de ánimo entre las pacientes de DCE ($M = 4.8, DE = 1.4$) y las VS ($M = 3.8, DE = 1.4$). Ni el efecto principal de CONDICIÓN, ni la interacción GRUPO x CONDICIÓN fueron significativas.

Finalmente, analizando las respuestas del RSQ, no se encontraron diferencias en las acciones realizadas durante la línea base ($\chi^2(4) = 2.5, p = .647$), indicando que la mayoría de las participantes llevaron a cabo tareas mentales (pensar o recordar) durante los cinco minutos de registro de actividad cardíaca en reposo. Por otro lado, sí se encontraron diferencias significativas entre los grupos de participantes en la manera en que dirigieron la atención al dolor ($\chi^2(4) = 14.7, p = .005$). Específicamente, mientras la mayoría de las pacientes (95% de las pacientes con FM y el 85% de las pacientes con DCE) dirigían la atención a las sensaciones corporales, solo el 50% de las VS escogieron esa estrategia para prestar atención al dolor. Las pacientes con FM y las VS también difieren en el uso de estrategias cognitivas para centrar la atención en el dolor; mientras que ninguna de las pacientes con FM usó estrategias cognitivas, el 30% de las VS sí lo hizo. Finalmente, ninguna de las pacientes informó del uso de otras estrategias diferentes a las planteadas, mientras que el 20% de las VS sí lo hizo.

Índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo

Los resultados del análisis ANOVA 3 x 3 con los factores GRUPO y CONDICIÓN sobre los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo, SDNN y RMSSD, están resumidos

en la figura 5. En referencia al índice de variabilidad de la tasa cardíaca SDNN, el efecto principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 57) = 9.4, p < .001$). Los contrastes *post-hoc* revelaron que las VS ($M = 3.5, DE = 0.2$) mostraban un mayor SDNN que las pacientes con FM ($M = 3.1, DE = 0.3; p < .001$). No se encontraron diferencias entre las pacientes de DCE ($M = 3.3, DE = 0.3$) respecto a los otros dos grupos de participantes. La interacción GRUPO x CONDICIÓN resultó significativa ($F(4, 114) = 3.2, p = .017$), indicando que las VS tuvieron un mayor SDNN que los otros dos grupos durante la línea base y durante la respiración pausada ($ps < .05$). No se encontraron diferencias en el índice SDNN entre las pacientes de FM y DCE durante esas mismas condiciones. Asimismo, no se hallaron diferencias significativas entre los tres grupos de participantes en la condición de prestar atención al dolor. En cuanto al análisis entre las diferentes condiciones experimentales, solo las pacientes con FM mostraron cambios en el índice SDNN. De manera más específica, las pacientes con FM exhibieron valores más altos de SDNN durante la condición atención al dolor en comparación con los obtenidos durante la línea base ($p = .012$). Finalmente, el efecto principal de CONDICIÓN no fue significativo.

Por lo que se refiere al índice RMSSD, el efecto principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 57) = 5.1, p < .001$), mostrando que las VS ($M = 3.1, DE = 0.2$) mostraban un mayor RMSSD que las pacientes con FM ($M = 2.7, DE = 0.4; p = .014$) y que las pacientes de DCE ($M = 2.7, DE = 0.6; p = .042$). No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes, ni el efecto principal de CONDICIÓN, ni la interacción GRUPO x CONDICIÓN.

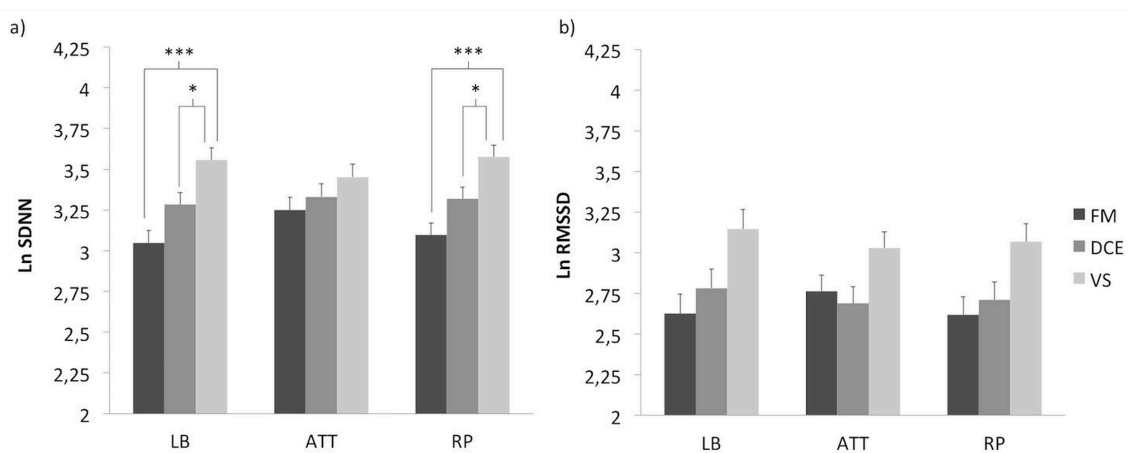


Figura 5. Índices del dominio del tiempo: (a) desviación estándar de los intervalos RR (SDNN) y (b) media cuadrática de los intervalos RR sucesivos (RMSSD) de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS) durante cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = respiración pausada). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio de la frecuencia

Los resultados del análisis ANOVA 3 x 3 con el factor GRUPO y CONDICIÓN en los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio de la frecuencia están resumidos en la figura 6. Al analizar la potencia de la banda HF, encontramos un efecto significativo de GRUPO ($F(2, 57) = 7.4, p = .001$). Las pruebas de contrastes *post-hoc* revelaron que existían diferencias en este índice entre las pacientes con FM y las VS ($p = .001$), siendo mayor el valor de la potencia de la banda HF en las VS ($M = 2.7, DE = 0.6$) que en el grupo de pacientes con FM ($M = 1.6, DE = 0.9$). Ni el efecto CONDICIÓN, ni la interacción GRUPO x CONDICIÓN mostraron diferencias significativas.

El ANOVA para la banda LF mostró un efecto significativo de GRUPO ($F(2, 57) = 8.5, p = .001$), indicando que las VS ($M = 2.8, DE = 0.6$) obtuvieron una mayor potencia en la banda LF ($p < .001$) que las pacientes con FM ($M = 1.9, DE = 0.6$). No se encontraron diferencias entre las pacientes con DCE ($M = 2.3, DE = 0.8$) y los otros dos grupos de participantes. Ni el efecto principal CONDICIÓN ni la interacción GRUPO x CONDICIÓN fueron significativos.

En último lugar, el efecto principal GRUPO también fue significativo para la banda VLF ($F(2, 57) = 11.0, p < .001$). Las comparaciones de medias dos a dos mostraron que las VS ($M = 3.1, DE = 0.5$) presentaban una mayor potencia en VLF que las pacientes con FM ($M = 2.3, DE = 0.7; p < .001$) y con DCE ($M = 2.7, DE = 0.5; p = .032$). No se encontraron diferencias en este índice entre los dos grupos de pacientes. Ni el efecto principal CONDICIÓN ni la interacción GRUPO x CONDICIÓN fueron significativos.

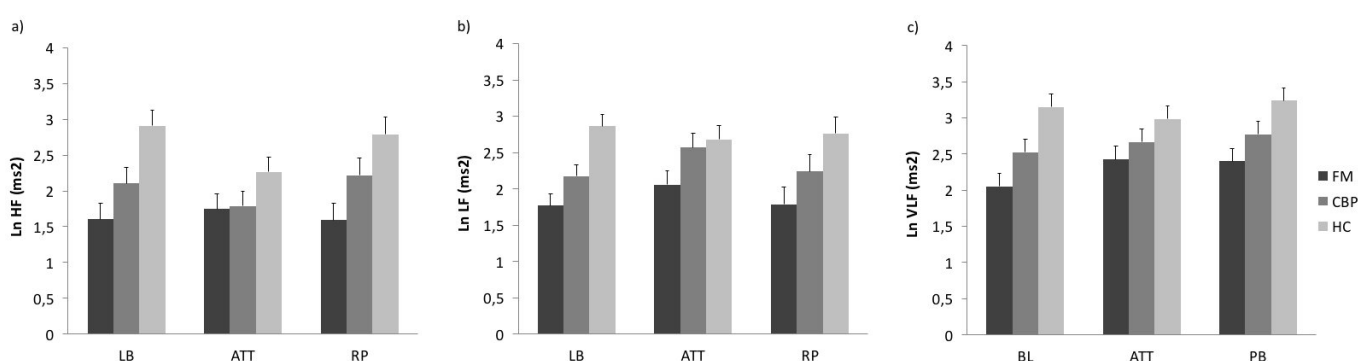


Figura 6. Potencia de las bandas de frecuencia de la variabilidad de la tasa cardíaca de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS): (a) alta frecuencia (HF), (b) baja frecuencia (LF) y (c) muy baja frecuencia (VLF) durante cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = respiración pautada).

4.1.4. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar la actividad del SNA en pacientes con fibromialgia, pacientes de dolor crónico de espalda y voluntarias sanas. Para ello, se analizó la variabilidad de la tasa cardíaca en reposo, prestando atención al dolor que se experimenta (o recordando un dolor físico pasado) y mientras seguían un ritmo de respiración pautada. Los resultados señalan que, en general, las pacientes con fibromialgia y las pacientes con dolor crónico de espalda exhibieron menor variabilidad de la tasa cardíaca que las voluntarias sanas. Además, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Finalmente, los resultados indicaron que la condición de atención al dolor provocó un aumento significativo de la variabilidad de la tasa cardíaca (índice SDNN) en las pacientes con fibromialgia, eliminando así las diferencias que mostraban los grupos.

En relación a las medidas autoinformadas, ambos grupos de pacientes mostraron una peor salud y calidad de vida, así como también un estado de ánimo más negativo y más ansiedad que las voluntarias sanas. No obstante, las pacientes con fibromialgia presentaron mayor intensidad de dolor, más interferencia en sus actividades diarias y sociales, peor estado de ánimo y mayor sintomatología depresiva que las pacientes con dolor crónico de espalda. Todos estos hallazgos parecen indicar que las pacientes con fibromialgia y con dolor crónico de espalda comparten algunas características clínicas relacionadas con el dolor (fatiga, estado de ánimo alterado y ansiedad), si bien la sintomatología parece ser más severa en las pacientes con fibromialgia que en las pacientes con dolor crónico de espalda. La literatura previa es coherente con estos resultados, señalando que las pacientes con fibromialgia muestran peor sintomatología, peor funcionamiento físico y mayor sintomatología depresiva que otras condiciones de dolor crónico (Buskila & Cohen, 2007; Cohen et al., 2000; Fietta et al., 2007; Mostoufi et al., 2012; Yalcin & Barrot, 2014). Por ejemplo, Mostoufi y colaboradores (2012), informaron que los pacientes con fibromialgia presentaban un peor funcionamiento físico y un nivel más alto de sintomatología depresiva al compararlas con un grupo heterogéneo de pacientes con dolor crónico benigno. Por otra parte, los trastornos afectivos en los pacientes con fibromialgia se han relacionado con el hecho de padecer una enfermedad crónica y con una mayor percepción de los efectos de la sintomatología sobre la vida diaria (Epstein et al., 1999; Mostoufi et al., 2012; Okifuji & Turk, 2002). Estas diferencias podrían aportar una explicación a la presencia de un estado de ánimo más negativo en pacientes con fibromialgia.

Las valoraciones subjetivas obtenidas antes y durante la realización de las diferentes condiciones de la tarea apuntan en la misma dirección: mayores niveles de dolor, fatiga y

ánimo negativo en las pacientes con fibromialgia. Es importante señalar aquí que, en particular, la condición de atención al dolor provocó un aumento importante de las valoraciones subjetivas en todas las participantes. Estos resultados parecen revelar que, a pesar de la vaguedad de la instrucción proporcionada a las participantes, éstas consiguieron provocar un empeoramiento del dolor y la fatiga mediante el mero pensamiento en sucesos dolorosos. Apoyando esta idea, existen diversos estudios que indican que el simple hecho de centrar la atención en el dolor puede incrementarlo, mientras que la distracción tiende a disminuirlo (Kohl, Rief, & Glombiewski, 2013; Van Damme, Legrain, Vogt, & Crombez, 2010; Wiech, Ploner, & Tracey, 2008). Se ha sugerido también que la preocupación o la hipervigilancia de las sensaciones de dolor en los pacientes con dolor crónico están asociadas con una mayor percepción de la intensidad del dolor (Crombez, Eccleston, Van den Broeck, Goubert, & Van Houdenhove, 2004).

En general, las pacientes con fibromialgia mostraron una reducción en todos los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en comparación con las voluntarias sanas. Este resultado se encuentra en consonancia con lo reportado en la literatura previa. Así, por ejemplo, una revisión de Meeus y colaboradores (2013) indicó que los pacientes con fibromialgia mostraban una reducción tanto de los índices del dominio del tiempo como del dominio de la frecuencia. Asimismo, se ha observado que los pacientes de fibromialgia presentaban una reducción de diferentes índices de la variabilidad de la tasa cardíaca tanto en registros cardíacos de 24 horas (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín et al., 1998), como en períodos de reposo más cortos (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha et al., 2012; Reyes del Paso et al., 2011, 2010). Por su parte, según los resultados obtenidos, las pacientes con dolor crónico de espalda también parecen mostrar una variabilidad de la tasa cardíaca más reducida que las voluntarias sanas. Así, por ejemplo, existe evidencia de que los pacientes con dolor crónico de espalda presentan una menor potencia de la banda HF en períodos de reposo (Kalezic et al., 2007) y que los pacientes con dolor crónico músculo-esquelético de cuello y hombros exhiben menores valores de SDNN, RMSSD, potencia de HF y VLF que los voluntarios sanos en registros ambulatorios de 24 o 72 horas (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012). Finalmente, en consonancia con los resultados de Mostoufi y colaboradores (2012), el presente estudio no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes. Todo ello parece apuntar a que las características clínicas del síndrome de fibromialgia (dolor generalizado, fatiga, alteraciones afectivas, etc.) pueden estar contribuyendo de manera similar a una regulación alterada del sistema nervioso autónomo, como se ha puesto de manifiesto en otros síndromes de dolor crónico.

La ausencia de diferencias entre grupos durante la condición de atención al dolor en la variabilidad de la tasa cardíaca (índice SDNN) es relevante en este contexto. Los resultados del presente estudio son concordantes con los de Kalezic y colaboradores (2007) quienes tampoco encontraron diferencias entre pacientes con dolor crónico y voluntarios sanos en la variabilidad de la tasa cardíaca ante diferentes tipos de estresores. No obstante, cabe destacar que el patrón que exhibieron en este estudio las pacientes con fibromialgia y las voluntarias sanas fue algo diferente. Así, mientras las pacientes con fibromialgia mostraron un aumento significativo de la variabilidad de la tasa cardíaca (índice SDNN) durante la tarea de atención al dolor, ni las pacientes con dolor crónico de espalda ni las voluntarias sanas mostraron diferencias con respecto a línea base y respiración pausada. La reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca parece ser un buen indicador de la respuesta adaptativa ante el estrés (Staud, 2008). Así, estudios previos con voluntarios sanos han mostrado una reducción significativa ante diferentes estresores relacionados con una sensación dolorosa (Reyes del Paso et al., 2011; Tousignant-Laflamme, Rainville, & Marchand, 2005). El hecho que las voluntarias sanas no presentaran esta reducción pudiera estar relacionado con el hecho de que la tarea de recordar un episodio de dolor pasado no constituyera un acontecimiento tan estresante como para provocar un cambio en la variabilidad de la tasa cardíaca. Por otra parte, la literatura previa ya había indicado la existencia de alteraciones en la variabilidad de la tasa cardíaca en respuesta a las condiciones estresantes en pacientes con fibromialgia (Cohen et al., 2000; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Okifuji & Turk, 2002; Reyes del Paso et al., 2011, 2010; Staud, 2008). Así, es probable que este aumento de la variabilidad de la tasa cardíaca junto con la reducida reactividad del sistema simpático que característica de pacientes con fibromialgia esté indicando una alteración significativa de la capacidad del SNA para reaccionar ante situaciones estresantes o desagradables (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Reyes del Paso et al., 2011, 2010).

Todos estos resultados parecen indicar que los pacientes con dolor crónico presentan una alteración en la modulación autonómica de la actividad cardíaca. Específicamente, dicha alteración estaría reflejando una menor modulación parasimpática de la actividad cardíaca en pacientes con dolor crónico en comparación con las personas sanas (Barakat et al., 2012; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín et al., 1998). Este hecho produciría un desajuste en la actividad del sistema nervioso autónomo que podría quedar dominado por la actividad simpática (Meeus et al., 2013). Este desequilibrio se ha relacionado con un incremento de la sensibilidad al dolor (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Passatore & Roatta, 2006) lo que podría aportar una explicación a la sintomatología que presentan los pacientes con

dolor crónico. Sin embargo, debemos ser cautelosos a la hora de interpretar dichos hallazgos. A pesar de la falta de diferencias entre ambos grupos de dolor crónico en los diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca, el hecho de que las pacientes con dolor crónico de espalda muestren valores similares al de las voluntarias sanas en algunos de los índices estudiados podría implicar que las alteraciones autonómicas asociadas a la fibromialgia puedan ser más graves que en otras condiciones de dolor crónico. Esta idea se vería respaldada por la alteración de la respuesta del SNA al prestar atención al dolor encontrada en este estudio. Asimismo, la posibilidad de una alteración autonómica más intensa en el caso de las pacientes con fibromialgia podría estar vinculada con la sintomatología más severa que presentan estas pacientes. De hecho la variabilidad de la tasa cardíaca se ha relacionado con factores como el nivel de dolor (Cohen et al., 2000), la calidad de vida, la función física, las emociones negativas como la ansiedad, la depresión o el estrés percibido (Mostoufi et al., 2012; Staud, 2008). Así, puede que exista una relación entre la intensidad de los síntomas y la interferencia que estos causan con la magnitud de la alteración del SNA.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. El hecho de que la mayoría de las pacientes estaban tomando algún tipo de medicación para el dolor con acción en el sistema nervioso, podría afectar a los diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca (Meeus et al., 2013). Sin embargo, no existen datos conclusivos sobre el papel que juega la medicación sobre la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor crónico (Kemp et al., 2010; van Zyl, Hasegawa, & Nagata, 2008). Por otra parte, la presencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con dolor crónico es altamente probable, sobre todo aquellos que hacen referencia a la ansiedad y depresión, y se conoce que este tipo de trastornos afecta a la variabilidad de la tasa cardíaca (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha & Deepak, 2013; Meeus et al., 2013). No obstante, algunos estudios apuntan a que no existen diferencias en los índices de frecuencia entre pacientes con dolor crónico con y sin trastornos de ansiedad y depresión (Reyes del Paso et al., 2010).

A modo de conclusión se puede afirmar que las pacientes con dolor crónico han mostrado mayor nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo, siendo las pacientes con fibromialgia las que han presentado una sintomatología más intensa. Al mismo tiempo, las pacientes con dolor crónico, especialmente las pacientes con fibromialgia, han exhibido una reducción en la variabilidad de la tasa cardíaca y, particularmente, una alterada respuesta cardíaca ante la condición experimental de prestar atención hacia el propio dolor. En suma, la presencia de un tono parasimpático disminuido y la alteración en la respuesta autonómica ante una situación estresante, apoyan las evidencias de que las alteraciones en la variabilidad de la tasa cardíaca

podrían estar involucradas en la génesis y mantenimiento de los síndromes de dolor crónico, especialmente en el caso del síndrome de fibromialgia.

4.2. ESTUDIO 2: VARIABILIDAD DE LA TASA CARDÍACA Y NIVEL DE DOLOR, FATIGA Y ÁNIMO EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO DE ESPALDA Y FIBROMIALGIA DURANTE 4 SEMANAS

4.2.1. INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han indicado la existencia de alteraciones en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) en pacientes con trastornos de dolor crónico, especialmente, en el caso del síndrome de fibromialgia (FM) (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Martínez-Lavín, 2007, 2012; Meeus et al., 2013; Passatore & Roatta, 2006). La mayoría de estos estudios han analizado la actividad del SNA a través de la variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *heart rate variability*) durante períodos relativamente cortos de tiempo o durante una única sesión de laboratorio. Así, los estudios que analizan la HRV en pacientes con dolor crónico pueden clasificarse en dos grandes grupos: aquellos en los cuales los registros de la actividad cardíaca tuvieron una duración aproximada de cinco minutos (Kalezic et al., 2007; Kulshreshtha et al., 2012; Reyes del Paso et al., 2011, 2010) y aquellos que se realizaron en condiciones naturales con una duración aproximada de 24 horas (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín et al., 1998). Sin embargo, no existen estudios hasta la fecha que registren la HRV durante diferentes sesiones para analizar la estabilidad de esta medida a lo largo de un período más largo de tiempo y estudiar qué posibles variables pueden estar afectando a los posibles cambios en estos grupos de pacientes.

Una reducida HRV se ha relacionado con el estrés agudo y crónico (Negrão et al., 2000), las alteraciones emocionales (Koval et al., 2013) y, en general, con la ausencia de salud (Staud, 2008). En el caso de pacientes con dolor crónico, los resultados sobre qué variables se relacionan con los cambios en la variabilidad de la tasa cardíaca han sido inconsistentes. Algunos estudios apuntan a que no existe relación entre los índices de HRV y la gravedad de la sintomatología en pacientes con FM. Así, por ejemplo, Martínez-Lavín y colaboradores (1998) no encontraron relación entre los índices de HRV durante el sueño con el dolor, la fatiga, las alteraciones del sueño, la rigidez, la discapacidad, ni con los síntomas específicos en pacientes con fibromialgia. En la misma línea, Cohen y colaboradores (2000) no encontraron correlaciones significativas entre las valoraciones de dolor, fatiga, rigidez, depresión o ansiedad con la potencia de la banda de alta frecuencia (HF, *high frequency*) y la banda de baja frecuencia (LF, *low frequency*) de pacientes con FM en reposo. Sin embargo, Lerma y colaboradores (2011) encontraron una relación significativa entre la media cuadrática de la diferencia de los intervalos RR sucesivos (RMSSD, *root-mean square of the difference of successive RR intervals*) obtenida durante el sueño con el nivel de dolor y la salud mental en

pacientes con FM. En un estudio más reciente encontraron, también, una asociación entre el nivel máximo de dolor durante las 24 horas anteriores con los índices de HRV en el dominio de la frecuencia en pacientes de síndrome regional complejo durante situaciones de reposo y respiración pautada (Bartur, Vatine, Raphaely-Ber, Peleg, & Katz-Leurer, 2014). Por otra parte, un estudio previo de nuestro grupo de investigación (estudio 1 de la presente tesis doctoral) mostró que, en las condiciones de reposo y respiración pautada las pacientes con dolor crónico, y especialmente las pacientes con FM, presentaba una reducción de la HRV al compararlas con un grupo de voluntarias sanas.

El presente estudio pretende cubrir dos objetivos. En primer lugar, analizar la existencia de cambios en la HRV en pacientes con FM, pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y voluntarias sanas (VS) durante varias sesiones a lo largo de un período relativamente largo de tiempo (4 semanas). El segundo objetivo es examinar cómo influyen diferentes variables como el dolor, la fatiga y el estado de ánimo sobre la HRV en cada uno de los grupos de participantes. Para ello, se registró la HRV en cuatros sesiones semanales durante tres condiciones experimentales: reposo o línea base, atención al dolor y respiración pautada. Además, se registró el nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo informado por las pacientes entre y durante las sesiones.

4.2.2. METODOLOGÍA

Participantes

Las participantes en este estudio fueron las mismas que en el estudio 1 de la presente tesis doctoral. Éstas fueron reclutadas mediante anuncios en diferentes asociaciones de pacientes con dolor crónico, asociaciones culturales, en la Unidad de dolor del Hospital Universitario de Son Espasses y a través del servicio de información de la Universitat de les Illes Balears. Todas las participantes fueron inicialmente contactadas vía telefónica, se les explicó en qué consistía el estudio y, mediante unas preguntas de cribado, se dio cita a aquellas personas que mostraban interés y no cumplían los criterios de exclusión. Todas las participantes debían ser mujeres y se descartaron aquellas que cumplían con alguno de los siguientes criterios de exclusión: presencia de trastornos cardiovasculares, de trastornos neurológicos, de enfermedades orgánicas graves, de trastornos mentales como trastorno primario, de abuso o dependencia de sustancias, así como estar embarazada en el momento del estudio. Finalmente, la muestra estuvo compuesta por 20 pacientes con fibromialgia, 20 pacientes con dolor crónico de espalda y 20 voluntarias sanas.

Las participantes pudieron plantear todo tipo de dudas antes de firmar el consentimiento informado. El estudio siguió la Declaración de Helsinki (1991) y fue aprobado por el Comité Ético Regional del Gobierno de las Illes Balears.

Medidas de autoinforme

Las medidas de autoinforme utilizadas fueron las mismas que en el estudio 1. Las pacientes con dolor crónico (FM y DCE) y las voluntarias sanas contestaron al Cuestionario de Salud SF-36 para evaluar su calidad de vida, el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II, *Beck Depression Inventory-II*), la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS, *Positive and Negative Affect Schedule*) y la Escala de Ansiedad Rasgo-Estado (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*) para evaluar las características afectivas. Además, las pacientes con FM y las pacientes con DCE completaron el Inventario Multidimensional de Dolor de West Haven-Yale (WHYMPI, *West Haven - Yale Multidimensional Pain Inventory*), el Inventario Breve de Dolor (BPI, *Brief Pain Inventory*), el Inventario Breve de Fatiga (BFI, *Brief Fatigue Inventory*) y el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ, *Fibromyalgia Impact Questionnaire*).

De forma adicional, las participantes completaban un registro diario de dolor, fatiga y estado de ánimo durante los seis días que pasaban entre dos sesiones de registro. Las participantes debían valorar su dolor, fatiga y estado de ánimo tres veces al día: al levantarse, al medio día y antes de acostarse. Los registros diarios se completaban valorando de 0 a 10 su dolor, fatiga y estado de ánimo negativo. Puntuaciones más altas indicaban la presencia de un dolor y una fatiga más severos, así como un estado de ánimo más negativo.

Además, las participantes también respondieron al Cuestionario de Estado de Reposo (RSQ, *Resting State Questionnaire*) para informar de las estrategias usadas durante las tareas del estudio (línea base y atención al dolor).

Tarea experimental

La tarea experimental realizada en cada una de las cuatro sesiones fue la misma que el estudio 1. Dicha tarea constaba de tres condiciones experimentales con una duración de 5 minutos cada una de ellas. Durante la condición de reposo o línea base las participantes debían permanecer sentadas, relajadas y sin hablar. La condición de atención al dolor consistía en que las pacientes con dolor crónico se concentraran en el dolor que estaban padeciendo en ese momento; mientras que las voluntarias sanas debían recordar un acontecimiento de dolor

previo. En la condición de respiración pautada, las participantes debían adaptar su ritmo de respiración al que indicaba un vídeo en el que se mostraba la silueta de una mujer espirando e inspirando. El ritmo de respiración marcado (12 respiraciones por minuto) es cercano al ritmo medio de respiración en adultos sanos (Vaschillo et al., 2006).

Además, en cada una de las sesiones realizadas, antes de empezar con la tarea y después de cada una de las fases experimentales, las participantes valoraron de 0 a 10 su nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo, así como también respondieron al RSQ después de la condición de línea base y después de la condición de atención al dolor.

Medidas Psicofisiológicas

Durante la tarea se adquirió de manera continua, a partir de la derivación II, la actividad cardíaca por medio de un amplificador Biopac (MP35, Biopac Systems, Inc., USA) con una tasa de muestreo de 1000 Hz y un filtro pasa banda de 0.5 a 35 Hz. Se obtuvieron segmentos para cada una de las condiciones experimentales y, posteriormente, se generaron las series de intervalos entre latidos (IBIs, *interbeat intervals*) mediante el software de detección de latidos QRSTool (Allen et al., 2007). Las series temporales fueron inspeccionadas y corregidas manualmente. Posteriormente, se obtuvieron los diferentes índices de HRV mediante el software Kardia (Perakakis et al., 2010). Los índices obtenidos fueron la SDNN (desviación estándar de los intervalos RR, *standard deviations of the mean RR interval*) y RMSSD, en el dominio del tiempo, y las potencias de las bandas de HF (0.15 - 0.4 Hz), LF (0.04 - 0.015 Hz) y VLF (muy baja frecuencia, *very low frequency*) (0.01 - 0.04 Hz.), en el dominio de la frecuencia. Todos los índices fueron transformados a una escala logarítmica para corregir la asimetría positiva significativa que éstos presentaban.

Procedimiento

Después del contacto telefónico, las participantes fueron citadas para una primera sesión de registro en el laboratorio. Las participantes debían asistir, en total, a cuatro sesiones durante cuatro semanas consecutivas (el mismo día y a la misma hora). Durante la primera sesión, se informó sobre el procedimiento del estudio y se obtuvo el consentimiento informado. A continuación, se llevó a cabo una entrevista semi-estructurada para conocer las características de las participantes y se respondían a los cuestionarios. A partir de este momento, todas las sesiones seguían la misma estructura: colocación de electrodos, período de adaptación y registro de la actividad cardíaca durante la tarea experimental. La tarea experimental siempre

se iniciaba con la condición de línea base mientras que el orden de las condiciones atención al dolor y respiración pautada fue contrabalanceado. Por otra parte, durante los seis días que transcurrían entre las sesiones de registro cardíaco, las participantes realizaban el registro diario sobre su dolor, fatiga y estado de ánimo.

Análisis Estadístico

Los datos sociodemográficos y las puntuaciones de los cuestionarios se analizaron mediante pruebas no paramétricas. Se usó la prueba de Kruskal–Wallis para analizar la existencia de diferencias entre grupos. En el caso de obtener diferencias significativas, se realizaban comparaciones dos a dos usando la prueba de Mann–Whitney. Los datos sobre las características clínicas de las pacientes con fibromialgia y de las pacientes con dolor crónico de espalda se analizaron mediante la prueba de Mann–Whitney. La toma de medicamentos y los resultados de RSQ se analizaron mediante la prueba de Chi–cuadrado. Para el análisis de las valoraciones de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo antes de empezar las sesiones de registro de la actividad cardíaca se aplicó un ANOVA con el factor entre-sujetos GRUPO (FM, DCE y VS) y con el factor intra-sujetos SESIÓN (4 sesiones de registro – S0 a S3 –). Por otra parte, los datos sobre las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y ánimo después de cada una de las condiciones experimentales, así como también los datos de cada uno de los índices de HRV se analizaron mediante un ANOVA con el factor entre-sujetos GRUPO y los factores intra-sujetos SESIÓN y CONDICIÓN (línea base, atención al dolor y respiración pautada). Por lo que se refiere a los registros diarios, antes de analizar los datos estadísticamente se realizó la media de las valoraciones de dolor, fatiga y estado de ánimo para cada una de las tres semanas en las participantes los habían rellenado. Dichas valoraciones medias se analizaron mediante un ANOVA con el factor entre-sujetos GRUPO y el factor intra-sujetos SEMANA (3 semanas –SEM 1 a SEM 3–). En cada uno de los ANOVAs se aplicó la corrección de Greenhouse–Geisser a los grados de libertad. Además en todas las comparaciones *post-hoc* de medias dos a dos se aplicó el ajuste de Bonferroni para contrarrestar el problema de las comparaciones múltiples. Para estudiar la relación entre las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo durante los 6 días que precedían a las sesiones de registro 1 a la 3, con los índices de HRV, se llevaron a cabo correlaciones de Spearman para cada uno de los grupos por separado. Dichas correlaciones se realizaron con los valores medios de las valoraciones subjetivas durante las tres semanas y las puntuaciones medias de HRV de los registros de las sesiones 1 a la 3.

Cuatro participantes (2 FM, 1 DCE y 1 VS) fueron excluidas a por presentar valores extraños en los índices de HRV (dos desviaciones estándar por encima o por debajo de la media), al menos en dos de las cuatro sesiones de registro. Por esa razón, dichas participantes no se incluyeron en los análisis estadísticos de los diferentes índices de HRV, ni de las valoraciones subjetivas en las sesiones de registro, como tampoco se incluyeron en el análisis de los registros diarios ni en las correlaciones de éstos con los índices de HRV.

Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences Inc.*, versión 20.0).

4.2.3. RESULTADOS

Características de las participantes

Los tres grupos de participantes en el estudio no diferían en edad ni en el índice de masa corporal (IMC) (tabla 4). Sin embargo, los tres grupos de participantes diferían significativamente en la toma de medicación (tabla 3). Las pacientes con FM tomaban más medicación que las VS, así como más opioides y antiepilépticos que las pacientes con DCE. Por su parte, las pacientes con DCE tomaban más antidepresivos, analgésicos, relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que las VS.

Medidas de autoinforme

Debido a que los resultados sobre las medidas de autoinforme son los mismos que los obtenidos en el estudio anterior y con el objetivo de no repetir información, se hará un resumen de los resultados presentados en el apartado 5.1.3.

En primer lugar, ambos grupos de pacientes mostraron puntuaciones menores en todas las dimensiones del SF-36, indicando una peor salud en general y peor calidad de vida. Las puntuaciones en el BDI-II indicaron que las pacientes con FM presentaban una sintomatología depresiva más elevada, seguidas por las pacientes con DCE. En cuanto al afecto positivo y negativo evaluado con el PANAS, las pacientes con dolor crónico informaron de mayor afecto negativo que las VS y, además, las pacientes con FM presentaban un menor afecto positivo que las VS. Asimismo, los dos grupos de pacientes obtuvieron puntuaciones más altas de ansiedad rasgo que las VS, mientras que en el caso de la dimensión ansiedad estado solo las pacientes con FM informaron de un nivel más elevado de ansiedad que el mostrado por las VS.

En cuanto a las características clínicas, las pacientes con FM y las pacientes con DCE no diferían en los años de padecimiento de dolor. Sin embargo, las pacientes con FM reportaron mayores niveles de dolor habitual y en los peores momentos. El mismo resultado fue obtenido mediante el cuestionario BPI, que indicó que las pacientes con FM, en comparación con las pacientes con DCE, mostraban mayor nivel de intensidad de dolor e interferencia. Además las pacientes con FM también informaron de un mayor impacto de la enfermedad, medido mediante el FIQ, que las pacientes con DCE. Sin embargo no había diferencia a nivel de intensidad de fatiga e interferencia causada por esta cuando se comparaban las puntuaciones de BFI de ambos grupos de pacientes. Finalmente, los resultados del análisis de las puntuaciones del Inventario WHYMPI, informaron de que las pacientes con FM presentaban un estado de ánimo más negativo, más interferencia en las actividades diarias y un dolor más intenso que las pacientes con DCE. Por otro lado, las pacientes con DCE informaron de la realización de más actividades fuera de casa, así como también de llevar a cabo más actividades sociales que las pacientes con FM.

Registros diarios de dolor, fatiga y estado de ánimo

Los resultados del análisis sobre los datos de los registros diarios de dolor, fatiga y estado de ánimo se muestran en la figura 7. Por lo que se refiere a las valoraciones semanales de dolor, el efecto principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 53) = 86.5, p < .001$). Las comparaciones *post-hoc* aplicando la corrección de Bonferroni indicaron que existían diferencias significativas entre los tres grupos en la media de las valoraciones semanales de dolor ($ps < .01$). Específicamente, las pacientes con FM mostraron las valoraciones más altas ($M = 7.3, DE = 1.4$), seguidas por las pacientes con DCE ($M = 5.2, DE = 2.3$) y las VS ($M = 0.5, DE=0.6$).

El análisis ANOVA sobre las valoraciones semanales de fatiga mostró un efecto principal de GRUPO significativo ($F(2, 53) = 40.5, p < .001$). Los contrastes *post-hoc* indicaron que las pacientes con FM valoraban su fatiga como más intensa que los otros dos grupos de participantes ($M = 6.7, DE = 1.6; ps < .05$). Además, las pacientes con DCE ($M = 4.9, DE = 2.3$) también mostraron valoraciones más altas de fatiga que las VS ($M = 1.5, DE=1.2; p < .001$).

En último lugar, en cuanto a las valoraciones de estado de ánimo negativo, el factor principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 53) = 19.4, p < .001$), indicando que las pacientes con FM ($M = 6.5, DE = 1.5$) presentaban un estado de ánimo más negativo que los otros dos grupos de participantes ($ps < .001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en el estado de ánimo entre las pacientes de DCE ($M = 4.6, DE = 0.9$) y las VS ($M = 3.8, DE = 1.5$).

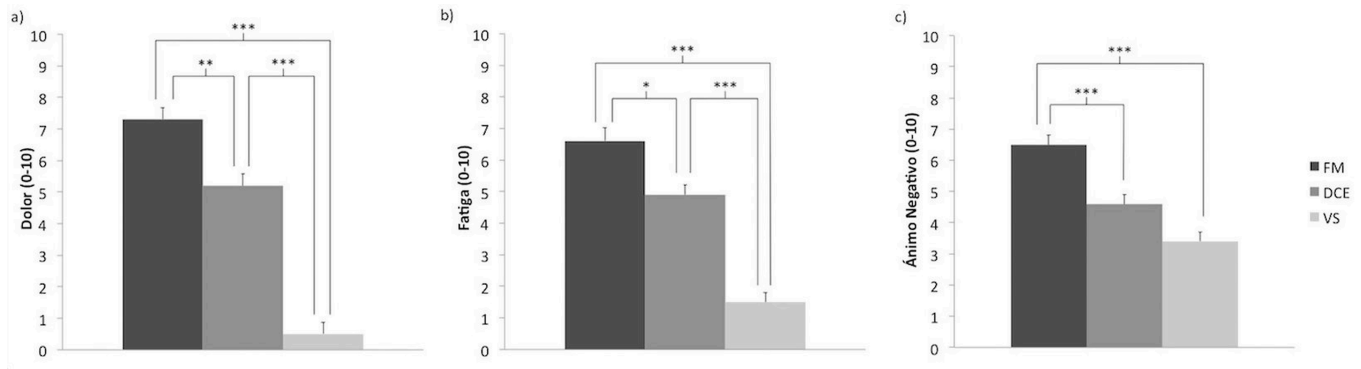


Figura 7. Media de las valoraciones de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS) de (a) dolor, (b) fatiga, (c) ánimo negativo durante las tres semanas de registros diarios. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

En ninguno de los análisis realizados se obtuvieron otros efectos principales ni interacciones significativas, indicando que el nivel de dolor, fatiga o estado de ánimo no varió significativamente durante las tres semanas que duraron los registros diarios para ninguno de los grupos.

Valoraciones subjetivas previas a la tarea

Los resultados de las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y estado de ánimo antes de los registros de la actividad cardíaca se presentan en la figura 8. El ANOVA para las valoraciones de dolor a la llegada al laboratorio indicó que el efecto principal de GRUPO era significativo ($F(2, 53) = 64.7, p < .001$). Otra vez, las pacientes con FM valoraron su dolor como más intenso ($M = 6.8, DE = 1.8$), seguidas por las pacientes con DCE ($M = 4.8, DE = 2.3$), mientras que las VS mostraban las puntuaciones en dolor más bajas ($M = 0.4, DE = 0.6$). Todas las comparaciones de medias dos a dos fueron significativas ($ps < .01$).

En el caso de las valoraciones de fatiga, el efecto principal de GRUPO resultó significativo ($F(2, 53) = 30.5, p < .001$). Los contrastes *post-hoc* indicaron que existían diferencias entre los tres grupos de participantes en sus valoraciones de fatiga ($ps < .05$). Específicamente, las pacientes con FM mostraban los mayores niveles de fatiga ($M = 6.4, DE = 1.9$), seguidas de las pacientes con DCE ($M = 4.4, DE = 2.4$) y las VS ($M = 1.4, DE = 1.4$).

Finalmente, los análisis realizados sobre las valoraciones de estado de ánimo indicaron que el efecto de GRUPO fue significativo ($F(2, 53) = 9.9, p < .001$). Específicamente, las pacientes con FM ($M = 6.1, DE = 2.1$) muestran un estado de ánimo más negativo que las pacientes de DCE ($M = 4.5, DE = 1.1; p = .012$) y que las VS ($M = 3.8, DE = 1.5; p < .001$).

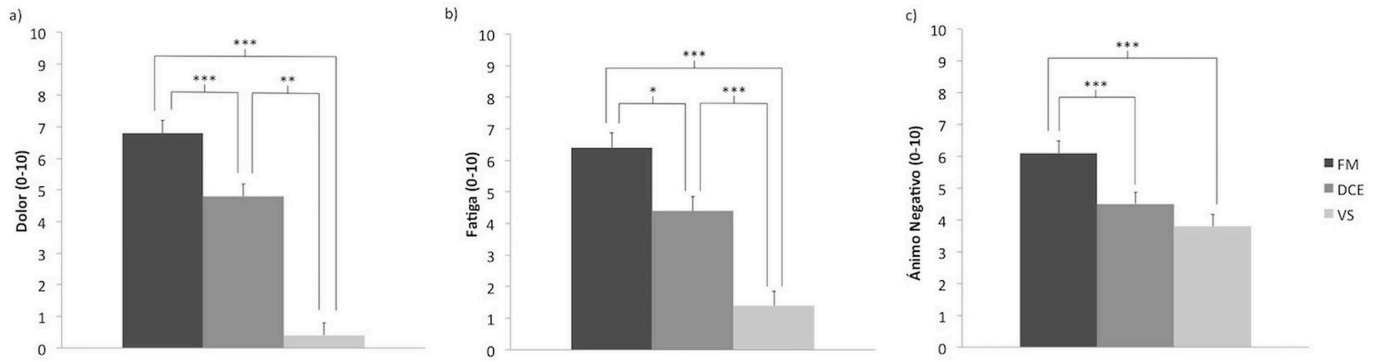


Figura 8. Media de las valoraciones subjetivas previas a la tarea de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS) de (a) dolor, (b) fatiga, (c) ánimo negativo previas a la tarea. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

En ninguno de los análisis realizados en las variables subjetivas al inicio de las sesiones el efecto de SESIÓN o la interacción GRUPO x SESIÓN fue significativa, mostrando la estabilidad de dichas valoraciones en las cuatro sesiones antes de empezar los registros de actividad cardíaca.

Valoraciones Subjetivas y respuestas al RSQ durante la tarea

La figura 9 muestra las valoraciones subjetivas después de cada una de las condiciones experimentales. En cuanto a las valoraciones de dolor, el ANOVA indicó que el efecto principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 53) = 69.5, p < .001$). Los contrastes *post-hoc* aplicando la corrección de Bonferroni mostraron que las pacientes con FM ($M = 7.2, DE = 1.6$) valoraban su dolor como más intenso que las pacientes de DCE ($M = 5.0, DE = 2.4; p = .001$) y las VS ($M = 0.6, DE = 0.6; p < .001$). Además, las pacientes de DCE también presentaban un mayor nivel de dolor que las VS ($p < .001$). El efecto principal de CONDICIÓN también fue significativo ($F(2, 106) = 21.0, p < .001$), indicando que el conjunto de las participantes informó de un nivel más alto de dolor después de haber centrado la atención en el dolor, en comparación con línea base ($p < .001$) y respiración pautada ($p < .001$). Ningún otro efecto principal, ni ninguna interacción resultó ser significativa.

Referente al nivel de fatiga, el efecto principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 53) = 31.8, p < .001$). Las comparaciones de medias por pares indicaron que los tres grupos mostraron diferencias en su nivel de fatiga ($ps < .01$). Las pacientes con FM mostraron la fatiga más intensa durante las sesiones de registro ($M = 6.6, DE = 1.9$), seguidas de las pacientes con DCE ($M = 4.6, DE = 2.5$) y las VS ($M = 1.5, DE = 1.4$). Además, el efecto principal de CONDICIÓN también resultó significativo ($F(2, 106) = 7.1, p = .001$), indicando que las valoraciones de

fatiga fueron menores después de la línea base en comparación las otras dos condiciones experimentales ($ps < .05$). No se encontraron otros efectos principales o interacciones significativos.

En cuanto a las valoraciones del estado de ánimo negativo, el efecto principal de GRUPO fue significativo ($F(2, 53) = 14.0, p < .001$). En este caso, los contrastes de medias apuntaron a que las pacientes con FM ($M = 6.2, DE = 1.8$) muestran un estado de ánimo más negativo durante las sesiones de registro que los otros dos grupos de participantes ($ps < .01$). No existieron diferencias entre las pacientes con DCE ($M = 4.7, DE = 1.1$) y las VS ($M = 3.8, DE = 1.3$). No se encontraron otros efectos principales o interacciones significativos

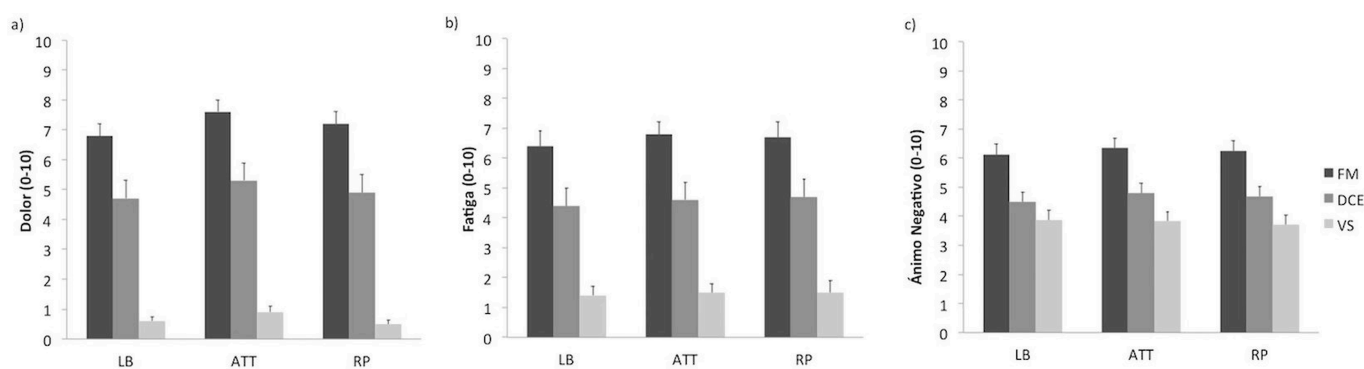


Figura 9. Media de las valoraciones de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS) de (a) dolor, (b) fatiga, (c) ánimo negativo durante las tres semanas de registros diarios, después de cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = Respiración pausada).

En relación a las puntuaciones en el RSQ relacionadas con la condición de reposo o línea base (ver tabla 7), solo se hallaron diferencias durante la última sesión (S3: $\chi^2(4) = 12.1, p = .016$). Específicamente, se encontraron diferencias entre las pacientes con DCE y las VS ($\chi^2(1) = 8.7, p = .003$). Este resultado indicó que mientras las VS (94.7%) utilizaban estrategias cognitivas durante el registro cardíaco en línea base, solo la mitad de las pacientes con DCE (52.6%) eligió este tipo estrategia.

Por otro lado, los grupos de participantes difirieron en todas las sesiones realizadas en cuanto a la estrategia seguida para prestar atención al dolor. Durante la sesión inicial (S0: $\chi^2(4) = 12.6, p = .014$), las pacientes con FM (100%) se centraron en sus sensaciones corporales para prestar atención al dolor, mientras que solo el 52.6% de las VS utilizaron esa estrategia ($\chi^2(2) = 8.5, p = .015$). Por lo que se refiere a las demás sesiones (S1: $\chi^2(4) = 22.3, p < .001$; S2: $\chi^2(4) = 33.6, p < .001$; S3: $\chi^2(4) = 12.1, p = .016$), las VS se diferencian tanto de las pacientes con FM ($ps < .001$), como de las pacientes con DCE ($ps < .01$). Específicamente, la mayoría de las pacientes (84.2% -

100%) se centraron en sus sensaciones corporales para dirigir la atención al dolor, mientras que el porcentaje de VS que utilizaron dicha estrategia fue mucho menor (21.1% - 36.8%). En ninguna de las sesiones los dos grupos de pacientes difirieron en la estrategia usada para centrar su atención en el dolor, como tampoco en durante línea base.

Tabla 7. Resumen de las acciones realizadas por las pacientes con fibromialgia, las pacientes con dolor crónico de espalda y las voluntarias sanas durante las condiciones de línea base y las estrategias tomadas para prestar atención al dolor recogidas mediante el Cuestionario de estado de reposo.

	Pacientes FM (n = 18)				Pacientes DCE (n = 19)				Voluntarias Sanas (n = 19)			
	S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3	S0	S1	S2	S3
Línea Base												
Cogniciones	72.2%	66.7%	88.3%	77.8%	57.9%	52.6%	52.6%	52.6%	63.2%	78.9%	78.9%	94.7%
Sensaciones	0.0%	5.6%	0.0%	5.6%	5.3%	0.0%	10.5%	0.0%	10.5%	10.5%	10.5%	0.0%
Otros	27.8%	27.8%	16.7%	16.7%	36.8%	47.4%	36.8%	47.4%	26.3%	10.5%	10.5%	5.3%
Atención Dolor												
Cogniciones	5.6%	0.0%	5.6%	0.0%	15.8%	15.8%	15.8%	5.3%	26.3%	31.6%	15.8%	10.5%
Sensaciones	94.4%	94.4%	94.4%	100%	84.2%	84.2%	84.2%	94.7%	52.6%	31.6%	21.1%	36.8%
Otros	0.0%	5.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	21.1%	36.8%	63.2%	52.6%

Nota. FM = Fibromialgia; DCE = Dolor crónico de espalda; S0 = Sesión 0; S1 = Sesión 1; S2 = Sesión 2; S3 = Sesión 3.

Índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo

La figura 10 presenta los resultados de los índices de HRV en el dominio del tiempo. El ANOVA de las puntuaciones de SDNN señaló la existencia de diferencias significativas en el factor principal GRUPO ($F(2, 53) = 7.9, p = .001$). Los contrastes *post-hoc* indicaron que las pacientes con FM mostraban un menor SDNN que las VS ($p = .001$). El efecto de CONDICIÓN también fue significativo ($F(2, 106) = 3.8, p = .027$). Los contrastes *post-hoc* aplicando la corrección de Bonferroni mostraron que la variabilidad de la tasa cardíaca tendía a ser mayor durante la respiración pautada que en línea base ($p = .055$). Finalmente, el efecto de SESIÓN quedó fuera del nivel de significación establecido ($F(3, 159) = 2.7, p = .051$), indicando una tendencia a una mayor SDNN en la sesión S1 que durante la S2 ($p = .047$). Ninguna de las interacciones fue significativa.

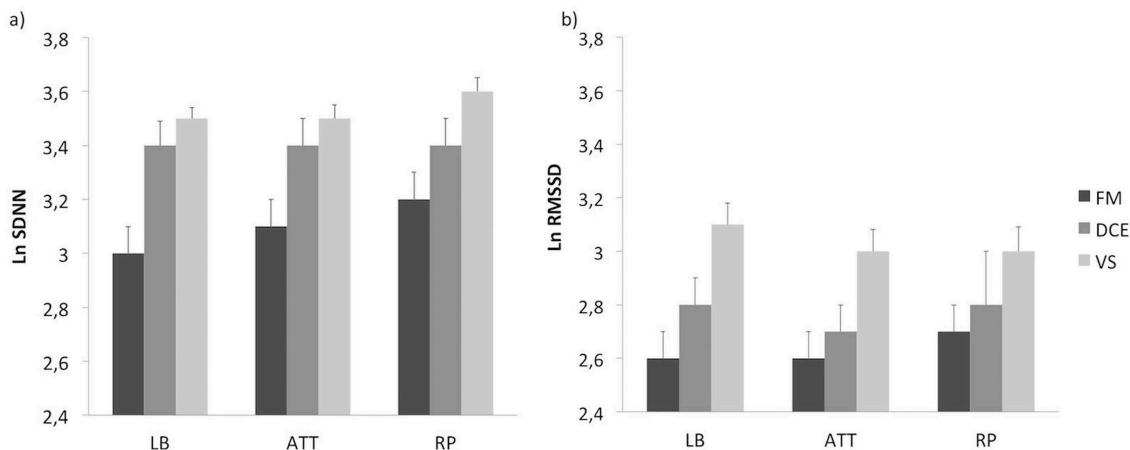


Figura 10. Media de los índices de HRV de dominio del tiempo de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS): (a) desviación estándar de los intervalos (SDNN) y (b) media cuadrática de los intervalos RR sucesivos (RMSSD) durante las cuatro semanas de registros cardíacos en cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = Respiración pausada).

En cuanto al índice de variabilidad de la tasa cardíaca RMSSD, solo el efecto principal de GRUPO resultó significativo ($F(2, 53) = 3.7, p = .032$). La comparación *post-hoc* aplicando la corrección de Bonferroni señaló la existencia de diferencias significativas entre las pacientes con FM y las VS ($p = .034$), siendo menor en el caso de las pacientes con FM. No se encontraron otros efectos principales ni interacciones significativas.

Índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio de la frecuencia

La figura 11 muestra los resultados de los índices de HRV del dominio de la frecuencia. El análisis ANOVA en las puntuaciones de alta frecuencia señaló la existencia de diferencias significativas en el factor principal de GRUPO ($F(2, 53) = 3.5, p = .038$), indicando que las pacientes con FM mostraron una menor potencia de HF que las VS ($p = .036$). No se encontraron otras diferencias entre los grupos. Por otro lado, el efecto principal CONDICIÓN fue también significativo ($F(2, 106) = 11.3, p < .001$). Las comparaciones *post-hoc* indicaron que durante la respiración pausada el conjunto de participantes mostró una mayor potencia de HF que durante la línea base ($p < .05$) y la condición de atención al dolor ($p < .001$). A pesar de que el efecto principal de SESIÓN fue significativo ($F(3, 159) = 2.9, p = .041$) al realizar las comparaciones *post-hoc* aplicando la corrección de Bonferroni no se encontraron diferencias significativas. Las interacciones no resultaron ser significativas.

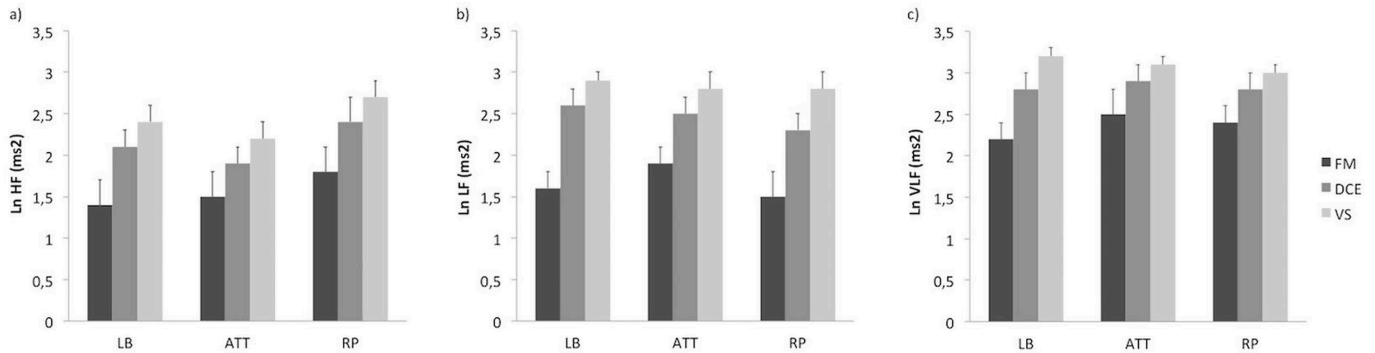


Figura 11. Media de los índices de HRV de dominio de la frecuencia de las pacientes con fibromialgia (FM), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS): (a) alta frecuencia (HF), (b) baja frecuencia (LF) y (c) muy baja frecuencia (VLF) durante las cuatro semanas de registros cardíacos en cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = Respiración pautada).

El ANOVA para la potencia de la banda de baja frecuencia señaló la existencia de diferencias significativas en el factor principal GRUPO ($F(2, 53) = 9.9, p < .001$). Las pacientes con FM tenían una menor potencia de la banda LF que las pacientes con DCE ($p = .012$) y las VS ($p < .001$), no existiendo diferencias entre estos dos grupos de participantes. Por otro lado, el efecto principal de SESIÓN ($F(3, 159) = 3.6, p = .018$) fue también significativo. Los contrastes *post-hoc* indicaron que las participantes mostraron menor potencia de LF en la sesión S2 que en la S1 ($p = .046$). Además, la interacción GRUPO x SESIÓN fue significativa ($F(6, 159) = 2.8, p = .015$). Los contrastes de medias por pares indicaron que en las sesiones de la S1 a la S3 existían diferencias entre las pacientes con FM y los otros dos grupos de participantes ($ps < .05$). Las pacientes con FM exhibieron un nivel más bajo de potencia para la banda LF, sin que hubiera diferencia entre las pacientes de DCE y las VS. Sin embargo, durante las sesión inicial (S0) solo encontramos una tendencia a la significación ($p = .074$) que indicaría que las pacientes con FM tienden a tener niveles más bajos de LF que las VS. Asimismo, fueron las pacientes con FM las que mostraron diferencias significativas entre las diferentes sesiones, mostrando una mayor potencia de LF en la S0 que en la S2 ($p = .011$) y S3 ($p = .002$). No se encontraron más efectos principales, ni interacciones significativas.

Finalmente, el análisis de la potencia de la banda de muy baja frecuencia mostró que el efecto principal de GRUPO era significativo ($F(2, 53) = 5.4, p = .007$). Las comparaciones *post-hoc* señalaron que las pacientes con FM tenían una menor potencia del componente VLF que las VS ($p = .006$). No se encontraron más efectos principales, ni interacciones significativas.

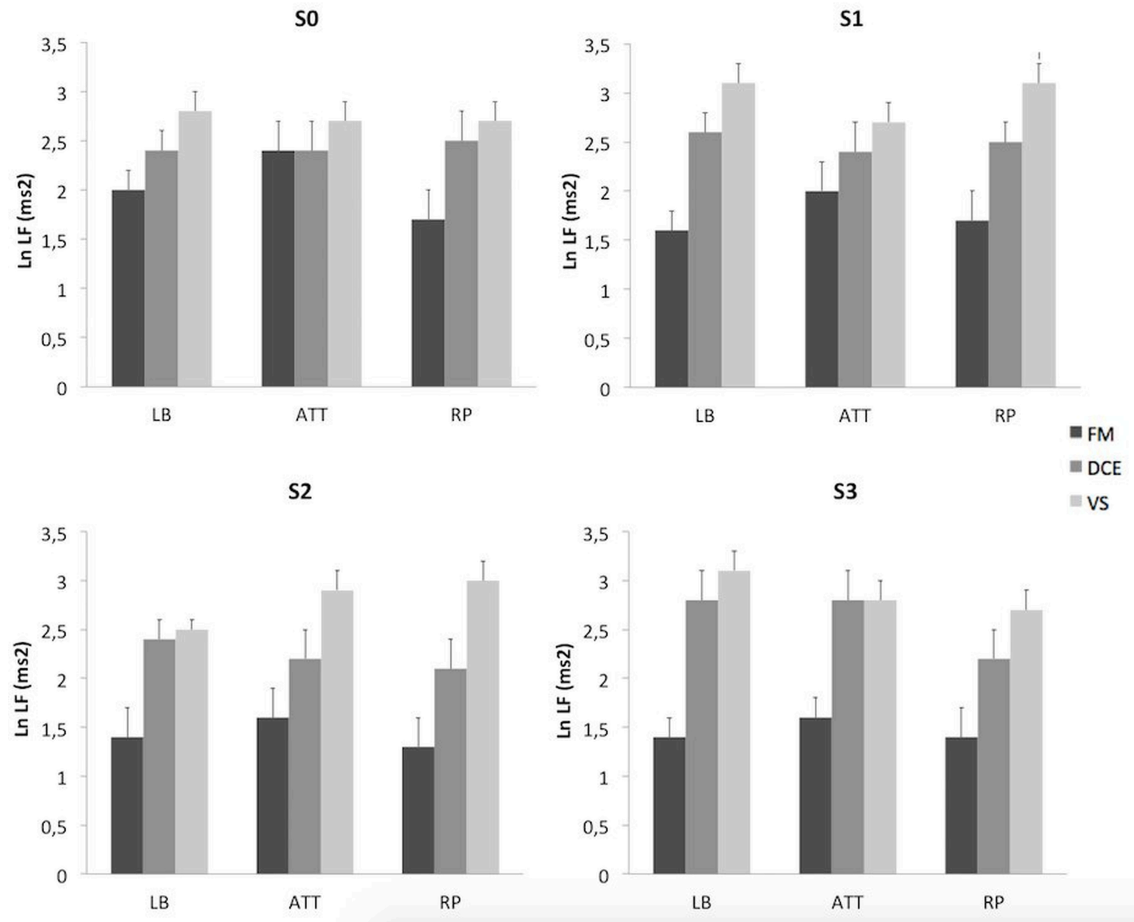


Figura 12. Potencia de la banda de baja frecuencia (LF) las pacientes con fibromialgia (VS), las pacientes con dolor crónico de espalda (DCE) y las voluntarias sanas (VS) en cada una de las condiciones experimentales (LB = línea base; ATT = atención al dolor; RP = Respiración pautaada) en cada una de las sesiones (S0 = Sesión 0; S1 = Sesión 1; S2 = Sesión 2; S3 = Sesión 3).

Correlaciones

Se realizaron correlaciones de Spearman entre la media de las puntuaciones de dolor, fatiga y estado de ánimo de los registros diarios y la media de índices de HRV de las tres últimas sesiones (S1 – S3). La tabla 8 muestra las correlaciones para cada condición experimental y para cada uno de los grupos por separado. No se encontraron correlaciones significativas entre el nivel de dolor, fatiga y ánimo negativo y los diferentes índices de HRV en el grupo de pacientes con FM.

Tabla 8. Correlaciones de Spearman entre la media de las valoraciones subjetivas de los 6 días anteriores a cada uno de los registros con la media de las variables de HRV durante cada una de las condiciones de las tres últimas sesiones de registro.

		FM											
COND		Ln SDNN		Ln RMSSD		Ln HF		Ln LF		Ln VLF			
Media dolor	LB	<i>r</i> = .210	<i>p</i> = .423	<i>r</i> = .067	<i>p</i> = .791	<i>r</i> = .067	<i>p</i> = .791	<i>r</i> = .121	<i>p</i> = .633	<i>r</i> = .082	<i>p</i> = .748		
	ATT	<i>r</i> = .108	<i>p</i> = .669	<i>r</i> = .040	<i>p</i> = .874	<i>r</i> = -.073	<i>p</i> = .773	<i>r</i> = .030	<i>p</i> = .906	<i>r</i> = -.076	<i>p</i> = .754		
	RP	<i>r</i> = -.106	<i>p</i> = .675	<i>r</i> = -.071	<i>p</i> = .779	<i>r</i> = .065	<i>p</i> = .798	<i>r</i> = -.073	<i>p</i> = .773	<i>r</i> = -.046	<i>p</i> = .855		
Media fatiga	LB	<i>r</i> = .123	<i>p</i> = .627	<i>r</i> = -.088	<i>p</i> = .729	<i>r</i> = .001	<i>p</i> = .997	<i>r</i> = .119	<i>p</i> = .639	<i>r</i> = .053	<i>p</i> = .836		
	ATT	<i>r</i> = .201	<i>p</i> = .423	<i>r</i> = .106	<i>p</i> = .675	<i>r</i> = .121	<i>p</i> = .633	<i>r</i> = .228	<i>p</i> = .363	<i>r</i> = .205	<i>p</i> = .414		
	RP	<i>r</i> = .051	<i>p</i> = .842	<i>r</i> = -.100	<i>p</i> = .693	<i>r</i> = .168	<i>p</i> = .505	<i>r</i> = .104	<i>p</i> = .681	<i>r</i> = .176	<i>p</i> = .484		
Media Ánimo Negativo	LB	<i>r</i> = -.139	<i>p</i> = .581	<i>r</i> = -.317	<i>p</i> = .200	<i>r</i> = -.199	<i>p</i> = .428	<i>r</i> = -.298	<i>p</i> = .229	<i>r</i> = -.257	<i>p</i> = .303		
	ATT	<i>r</i> = -.311	<i>p</i> = .210	<i>r</i> = -.294	<i>p</i> = .236	<i>r</i> = -.183	<i>p</i> = .468	<i>r</i> = -.307	<i>p</i> = .216	<i>r</i> = -.271	<i>p</i> = .276		
	RP	<i>r</i> = -.346	<i>p</i> = .160	<i>r</i> = -.150	<i>p</i> = .553	<i>r</i> = -.164	<i>p</i> = .515	<i>r</i> = -.209	<i>p</i> = .404	<i>r</i> = -.152	<i>p</i> = .548		
		DCE											
COND		Ln SDNN		Ln RMSSD		Ln HF		Ln LF		Ln VLF			
Media Dolor	LB	<i>r</i> = -.736	<i>p</i> < .001***	<i>r</i> = -.536	<i>p</i> = .018*	<i>r</i> = -.538	<i>p</i> = .018*	<i>r</i> = -.708	<i>p</i> = .001**	<i>r</i> = -.706	<i>p</i> = .001**		
	ATT	<i>r</i> = -.743	<i>p</i> < .001***	<i>r</i> = -.547	<i>p</i> = .015*	<i>r</i> = -.601	<i>p</i> = .006**	<i>r</i> = -.675	<i>p</i> = .002**	<i>r</i> = -.681	<i>p</i> = .001**		
	RP	<i>r</i> = -.527	<i>p</i> = .020*	<i>r</i> = -.602	<i>p</i> = .006**	<i>r</i> = -.563	<i>p</i> = .012*	<i>r</i> = -.409	<i>p</i> = .082	<i>r</i> = -.176	<i>p</i> = .470		
Media Fatiga	LB	<i>r</i> = -.625	<i>p</i> = .004**	<i>r</i> = -.467	<i>p</i> = .044*	<i>r</i> = -.416	<i>p</i> = .077	<i>r</i> = -.595	<i>p</i> = .007**	<i>r</i> = -.709	<i>p</i> = .001**		
	ATT	<i>r</i> = -.586	<i>p</i> = .008**	<i>r</i> = -.468	<i>p</i> = .043*	<i>r</i> = -.453	<i>p</i> = .052	<i>r</i> = -.516	<i>p</i> = .024*	<i>r</i> = -.684	<i>p</i> = .001**		
	RP	<i>r</i> = -.551	<i>p</i> = .015*	<i>r</i> = -.558	<i>p</i> = .013*	<i>r</i> = -.489	<i>p</i> = .033*	<i>r</i> = -.474	<i>p</i> = .040*	<i>r</i> = -.433	<i>p</i> = .063		
Media Ánimo Negativo	LB	<i>r</i> = .058	<i>p</i> = .814	<i>r</i> = .269	<i>p</i> = .266	<i>r</i> = .124	<i>p</i> = .614	<i>r</i> = -.005	<i>p</i> = .983	<i>r</i> = .023	<i>p</i> = .926		
	ATT	<i>r</i> = .295	<i>p</i> = .220	<i>r</i> = .322	<i>p</i> = .179	<i>r</i> = .169	<i>p</i> = .490	<i>r</i> = -.164	<i>p</i> = .502	<i>r</i> = .292	<i>p</i> = .225		
	RP	<i>r</i> = .218	<i>p</i> = .371	<i>r</i> = .287	<i>p</i> = .233	<i>r</i> = .144	<i>p</i> = .556	<i>r</i> = -.155	<i>p</i> = .525	<i>r</i> = .574	<i>p</i> = .574		
		VS											
COND		Ln SDNN		Ln RMSSD		Ln HF		Ln LF		Ln VLF			
Media Dolor	LB	<i>r</i> = -.091	<i>p</i> = .710	<i>r</i> = .358	<i>p</i> = .132	<i>r</i> = .011	<i>p</i> = .966	<i>r</i> = .013	<i>p</i> = .957	<i>r</i> = -.268	<i>p</i> = .267		
	ATT	<i>r</i> = .222	<i>p</i> = .361	<i>r</i> = .365	<i>p</i> = .125	<i>r</i> = .267	<i>p</i> = .269	<i>r</i> = .285	<i>p</i> = .238	<i>r</i> = .405	<i>p</i> = .085		
	RP	<i>r</i> = .172	<i>p</i> = .481	<i>r</i> = .120	<i>p</i> = .624	<i>r</i> = -.005	<i>p</i> = .983	<i>r</i> = .264	<i>p</i> = .274	<i>r</i> = -.099	<i>p</i> = .686		
Media Fatiga	LB	<i>r</i> = .560	<i>p</i> = .013*	<i>r</i> = .393	<i>p</i> = .096	<i>r</i> = .284	<i>p</i> = .238	<i>r</i> = .496	<i>p</i> = .031*	<i>r</i> = .009	<i>p</i> = .972		
	ATT	<i>r</i> = .353	<i>p</i> = .139	<i>r</i> = .365	<i>p</i> = .124	<i>r</i> = .351	<i>p</i> = .141	<i>r</i> = .381	<i>p</i> = .108	<i>r</i> = .123	<i>p</i> = .616		
	RP	<i>r</i> = .463	<i>p</i> = .046*	<i>r</i> = .307	<i>p</i> = .201	<i>r</i> = .274	<i>p</i> = .257	<i>r</i> = .468	<i>p</i> = .043*	<i>r</i> = .019	<i>p</i> = .937		
Media Ánimo Negativo	LB	<i>r</i> = -.188	<i>p</i> = .441	<i>r</i> = -.481	<i>p</i> = .037*	<i>r</i> = -.412	<i>p</i> = .080	<i>r</i> = -.297	<i>p</i> = .216	<i>r</i> = .128	<i>p</i> = .601		
	ATT	<i>r</i> = -.247	<i>p</i> = .307	<i>r</i> = -.385	<i>p</i> = .103	<i>r</i> = -.434	<i>p</i> = .064	<i>r</i> = -.271	<i>p</i> = .261	<i>r</i> = .146	<i>p</i> = .552		
	RP	<i>r</i> = -.257	<i>p</i> = .288	<i>r</i> = -.529	<i>p</i> = .020*	<i>r</i> = -.459	<i>p</i> = .048*	<i>r</i> = -.026	<i>p</i> = .915	<i>r</i> = .353	<i>p</i> = .138		

Nota. FM = Pacientes con fibromialgia; DCE = Pacientes con dolor crónico de espalda; VS = Voluntarias sanas; SDNN= Desviación estándar de los intervalos RR; RMSSD = Media cuadrática de los intervalos RR sucesivos; HF = Alta frecuencia; LF = Baja frecuencia; VLF = Muy baja frecuencia; LB = Línea base; ATT = Atención al dolor; RP = Respiración pautaada. **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001.

Por su parte, el grupo de pacientes con DCE mostró correlaciones negativas entre el nivel de dolor y los índices SDNN, RMSSD y potencia de HF en todas las condiciones experimentales, así como en las condiciones de línea base y atención al dolor para los valores de potencia de LF y VLF. Las puntuaciones medias de fatiga en el grupo con DCE también correlacionaron negativamente con los índices SDNN, RMSSD y la potencia de LF durante todas las condiciones experimentales, con la potencia de la banda VLF durante la línea base y atención al dolor. Por otro lado, la potencia de HF correlacionó negativamente con la fatiga solo durante la respiración pautada. No se encontraron correlaciones significativas entre las valoraciones de ánimo negativo y los diferentes índices de HRV en las pacientes con DCE.

Finalmente, el grupo de VS mostró correlaciones positivas entre las valoraciones de fatiga y los índices SDNN y LF durante las condiciones de línea base y respiración pautada. También se hallaron correlaciones negativas entre las valoraciones de ánimo negativo y los valores de RMSSD durante la línea base y la respiración pautada, y con la potencia de HF durante la respiración pautada. Las VS no mostraron correlaciones significativas entre sus valoraciones de dolor en los registros diarios y los índices de HRV.

4.2.4. DISCUSIÓN

En el presente estudio, se investigó la actividad del SNA a través de diferentes índices de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fibromialgia, pacientes con dolor crónico de espalda y voluntarias sanas durante cuatro semanas en condiciones de reposo, atención al dolor y respiración pautada. Los resultados mostraron una reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fibromialgia en comparación con las voluntarias sanas, mientras que las pacientes con dolor crónico de espalda ocupaban una posición intermedia entre ellas. Por otra parte, aunque el nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo fuera mayor en el grupo de pacientes con fibromialgia, no se encontró una correlación significativa con los diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca. En cambio, el grupo de pacientes con dolor crónico de espalda mostró correlaciones negativas entre los niveles de dolor y fatiga y la variabilidad de la tasa cardíaca, mientras que las voluntarias sanas presentaron correlaciones entre los niveles de fatiga y estado de ánimo y la variabilidad de la tasa cardíaca.

En coherencia con investigaciones previas (para una revisión, véase Meeus et al., 2013), las pacientes con fibromialgia mostraron de forma consistente menor variabilidad de la tasa cardíaca que las voluntarias sanas durante las 4 semanas del estudio. Como se ha señalado previamente, la reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca en estos pacientes ha

aparecido tanto en registros ambulatorios de 24 horas (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín et al., 1998), como en situaciones de laboratorio (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha et al., 2012; Reyes del Paso et al., 2011, 2010). En este sentido, el presente resultado apoya la interpretación de una reducida variabilidad de la tasa cardíaca como una alteración característica del SNA que podría contribuir al mantenimiento de la sintomatología de la fibromialgia (Staud, 2008). Por otra parte, el nivel de variabilidad de la tasa cardíaca en las pacientes con dolor crónico de espalda se situó en una posición intermedia entre las pacientes con fibromialgia y las voluntarias sanas. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas de estas pacientes con respecto a los otros dos grupos parece confirmar resultados previos. Así, por ejemplo, se ha encontrado que pacientes con dolor crónico presentan niveles similares de variabilidad de la tasa cardíaca con respecto a voluntarios sanos (De Kooning et al., 2013; Koenig, Jarczok, Ellis, Hillecke, & Thayer, 2015) y pacientes con fibromialgia (Mostoufi et al., 2012) en reposo. Además, pacientes con dolor crónico debido a un latigazo cervical presentaron niveles similares a los voluntarios sanos ante estimulación dolorosa (De Kooning et al., 2013). No obstante, estos hallazgos contrastan con otros estudios que sí encontraron diferencias significativas entre pacientes con dolor músculo-esquelético y voluntarios sanos (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Kalezic et al., 2007). En el presente estudio, las pacientes con dolor crónico de espalda exhibieron, además, mayor potencia en la banda LF que las pacientes de fibromialgia. Estos hallazgos parecen indicar que el síndrome de fibromialgia podría presentar unas características psicofisiológicas parcialmente diferentes a otros síndromes de dolor crónico. Así, es probable que la alteración de la modulación autonómica de la actividad cardíaca sea mayor en trastornos con dolor generalizado como la fibromialgia que en pacientes con dolor crónico músculo-esquelético localizado.

El presente estudio demuestra además que la variabilidad de la tasa cardíaca se mantuvo en niveles similares en los tres grupos de participantes a lo largo de las 4 semanas de registro. El único grupo que presentó diferencias significativas a lo largo del tiempo fueron las pacientes con fibromialgia. Dicho grupo redujo la variabilidad de la tasa cardíaca en las dos últimas sesiones con respecto a la sesión inicial. Sin embargo, estos cambios no estuvieron relacionados con cambios en las valoraciones de dolor, fatiga y estado de ánimo en las pacientes con fibromialgia. Estos resultados contrastan con los obtenidos en las pacientes con dolor crónico de espalda, donde se encontró una correlación negativa entre los niveles de dolor y fatiga y la variabilidad de la tasa cardíaca. Los hallazgos en las pacientes con fibromialgia concuerdan con otros estudios previos en los que no se encontró relación entre la

variabilidad de la tasa cardíaca y las valoraciones de dolor, fatiga y emociones negativas (depresión y ansiedad) (Cohen et al., 2000). No obstante, estudios recientes han hallado correlaciones negativas entre diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca y la presencia, intensidad y frecuencia de síntomas de dolor, tanto en pacientes con dolor crónico inespecífico (Koenig et al., 2015) como en pacientes con síndrome regional complejo (Bartur et al., 2014). Además, se ha reportado una menor variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fatiga crónica (Beaumont et al., 2012; Boneva et al., 2007; Broderick et al., 2006) y en mujeres que han superado el cáncer de mama y que muestran fatiga de manera persistente (Fagundes et al., 2011), así como una correlación negativa entre variabilidad de la tasa cardíaca y el nivel de fatiga en esos pacientes (Crosswell, Lockwood, Ganz, & Bower, 2014). Es posible que esta falta de correlación entre variabilidad de la tasa cardíaca y síntomas subjetivos en el síndrome de fibromialgia sea debida a la elevada intensidad de dolor y fatiga que sufren de manera crónica estas pacientes (efecto techo). Además, estos hallazgos sugieren que las medidas de variabilidad de la tasa cardíaca representan un marcador psicofisiológico capaz de diferenciar entre pacientes con fibromialgia, otros síndromes de dolor crónico y voluntarios sanos.

Por otra parte, los datos del presente estudio indicaron una correlación positiva entre la variabilidad de la tasa cardíaca y la fatiga en las voluntarias sanas. Este resultado está en consonancia con lo reportado en estudios previos. Así, Lerma y colaboradores (2011) encontraron una correlación positiva entre los valores de RMSSD y el nivel fatiga en voluntarios sanos. Es probable que aquellas personas que sean más activas presenten mayor nivel de fatiga y, que a su vez, la actividad física aumente la variabilidad de la tasa cardíaca (Rennie et al., 2003; Sandercock, Bromley, & Brodie, 2005). No obstante, la falta de información sobre el nivel de actividad de las participantes del presente estudio hace que no se pueda ofrecer una respuesta a esta cuestión, por lo que será necesario abordarla en estudios posteriores. Finalmente, las voluntarias sanas mostraron también correlaciones negativas entre el estado de ánimo negativo con el RMSSD y la potencia de HF. Diversos autores han propuesto que la variabilidad de la tasa cardíaca está relacionada con la capacidad de regulación emocional (Porges, 2007; Thayer & Lane, 2000). Una menor variabilidad de la tasa cardíaca estaría relacionada con una menor capacidad de regulación emocional, dando como resultado emociones negativas como depresión o ansiedad, así como también un estado de ánimo bajo mantenido (Koval et al., 2013). De este modo, las emociones positivas provocan una respuesta en la actividad del SNA caracterizada por el incremento de la actividad del sistema parasimpático, mientras que las emociones negativas provocan una retirada de la

actividad del parasimpático y aumento del simpático. De hecho los beneficios en la salud de las emociones positivas puede que se den a través la reducción de la actividad cardiovascular asociada a una disminución de la actividad simpática y un incremento de la actividad parasimpática (Kop et al., 2011).

Finalmente, en relación a las medidas de autoinforme, se encontró que ambos grupos de pacientes manifestaban una peor calidad de vida, mayor dolor y fatiga, además de un estado de ánimo más negativo y mayor ansiedad que las voluntarias sanas. Las pacientes con fibromialgia presentaron mayor intensidad de dolor, sintomatología depresiva y más interferencia en las actividades diarias, además realizaban menos tareas al aire libre y actividades sociales que las pacientes con dolor crónico de espalda. Estos resultados son coherentes con la literatura previa que apunta a la presencia de una peor sintomatología tanto física como emocional en pacientes con fibromialgia que en otros trastornos de dolor crónico (Buskila & Cohen, 2007; Cohen et al., 2000; Fietta et al., 2007; Mostoufi et al., 2012; Yalcin & Barrot, 2014). Además, tanto los registros diarios de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo, como las valoraciones durante las sesiones de registro (antes y durante de la tarea) apuntan en la misma dirección. Estos hallazgos apuntan a que los trastornos de dolor crónico se acompañan de ciertos niveles de fatiga y emociones negativas (Bartley et al., 2009). Sin embargo, los resultados de este estudio indican que las pacientes con fibromialgia presentan síntomas todavía más intensos y más incapacitantes que las pacientes con otros síndromes de dolor crónico. Asimismo, se encontró que el dolor aumentaba significativamente después de pedir a las participantes que presten atención al mismo (hipervigilancia). Este efecto ha sido observado repetidamente en pacientes con dolor crónico y voluntarios sanos (Van Damme et al., 2010; Wiech et al., 2008). En definitiva, todos estos resultados parecen apoyar la idea de que la reducida variabilidad de la tasa cardíaca en las pacientes con fibromialgia podría estar relacionada con una mayor sintomatología.

Hay que tener en cuenta que el presente estudio tiene limitaciones evidentes que deben considerarse a la hora de interpretar los resultados. La primera de ella es que la mayoría de las pacientes con dolor crónico estaban tomando medicación que puede afectar a la actividad del sistema nervioso autónomo. Tal y como ya se ha comentado en el estudio anterior, existen algunos estudios que indican que esta medicación no tendría efecto a nivel la respuesta del variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor crónico (Kemp et al., 2010; van Zyl et al., 2008). De todas formas no se puede descartar un posible efecto de la medicación sobre los índices estudiados. Los trastornos ansioso-depresivos en pacientes con dolor crónico son muy prevalentes y éstos podrían estar afectando a la variabilidad de la tasa cardíaca (Cohen et al.,

2000; Kulshreshtha & Deepak, 2013; Meeus et al., 2013). A pesar de que existen evidencias que indican que no habría diferencias a nivel de variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con y sin trastornos de ansiedad y depresión (Reyes del Paso et al., 2010), no puede descartarse la influencia de estos trastornos en la respuesta del SNA. Finalmente, el registro de la respiración durante la tarea experimental, así como también el registro de la actividad física nos habrían aportado información adicional relevante a la hora de interpretar los resultados.

En conclusión, los resultados de este estudio indicaron que las pacientes con fibromialgia muestran una disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca, que parece no estar asociada a las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y ánimo de los días anteriores. Por su parte, parece que las pacientes con dolor crónico de espalda presentan una respuesta autonómica intermedia, a veces más parecida a las pacientes con fibromialgia y en otras ocasiones más semejante a las voluntarias sanas. En consecuencia, parece que la alteración de la actividad del SNA sería más grave en las pacientes con fibromialgia que en las pacientes dolor crónico de espalda, lo que podría estar relacionado con el hecho de que las pacientes con fibromialgia muestran una sintomatología e interferencia más graves. El hallazgo de una reducción significativa del tono parasimpático en pacientes con fibromialgia corrobora las evidencias previas sobre la influencia que ejerce la alteración del SNA sobre el dolor crónico.

4.3. ESTUDIO 3¹: MODULACIÓN AFECTIVA DE LAS RESPUESTAS CEREBRALES Y AUTONÓMICAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

4.3.1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un trastorno caracterizado por la presencia de dolor crónico generalizado, alteraciones de sueño, deterioro cognitivo y alteraciones afectivas (Wolfe & Häuser, 2011). Estudios previos han demostrado que los pacientes con FM son particularmente vulnerables a los efectos del estado de ánimo negativo, además los trastornos afectivos, como la depresión y la ansiedad, tienen una alta prevalencia en estos pacientes (Bartley et al., 2009; Okifuji & Turk, 2002; Reyes del Paso et al., 2011; Staud, 2008). Aunque la etiología de la FM es aún desconocida, está ampliamente asumido que la hiperalgesia es resultado de una sensibilización del sistema nervioso central (Cohen et al., 2000; Duschek et al., 2012; Okifuji & Turk, 2002; Reyes del Paso et al., 2011; Staud, 2008), mientras que los déficits en la regulación afectiva se han relacionado con el mantenimiento de los síntomas clínicos a lo largo del tiempo (Bartley et al., 2009; Montoya et al., 2005; Peters et al., 2000; Sitges et al., 2007). Además, se ha sugerido que los pacientes con FM podrían presentar un sesgo atencional hacia la información negativa y relacionada con el dolor, así como por hipervigilancia a las sensaciones corporales (Duschek et al., 2014; Peters et al., 2000; Sitges et al., 2007).

Un marco teórico plausible para explicar el impacto del estado de ánimo en el procesamiento del dolor es el proporcionado por la hipótesis del *priming* motivacional de Lang y colaboradores (1995). Según ésta, la emoción se rige por dos sistemas motivacionales opuestos (apetitivo y defensivo), y el dolor podría verse modulado por la activación de uno u otro sistema. En este sentido, estudios previos han mostrado que los pacientes con FM muestran un mayor procesamiento cerebral y mayor nivel de dolor cuando reciben estimulación somática no dolorosa mientras ven fotografías aversivas (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007). También se ha observado que las pacientes con FM muestran mayores respuestas cerebrales tempranas ante expresiones faciales de dolor o ira, mientras que las voluntarias sanas (VS) muestran este tipo de respuesta ante caras felices (González-Roldán et al., 2013). Además, pacientes con FM valoraron de forma más negativa y mostraron una mayor

¹ Esta parte del documento es una adaptación del artículo *Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia* publicado en 2015 en la revista *Psychosomatic Medicine* por Rosselló F, Muñoz MA, Duschek S y Montoya P. Ver anexo.

actividad EMG en el corrugador ante fotografías amenazantes cuando se compararon con las respuestas de voluntarios sanos, pero no ante las agradables (Bartley et al., 2009). Estos resultados parecen indicar que las alteraciones afectivas en los pacientes con FM podrían ser consecuencia de un aumento de activación del sistema motivacional defensivo.

La modulación afectiva de las respuestas subjetivas y fisiológicas ante sonidos de sobresalto se ha usado para examinar la activación de los sistemas motivacionales en voluntarios sanos. Diversos estudios han demostrado que la visualización de fotografías que representan escenas con una valencia negativa potencian la respuesta de sobresalto, mientras que las fotografías agradables lo inhiben (Grillon & Baas, 2003). Por otra parte, se ha observado una potenciación de la aceleración de la tasa cardíaca cuando voluntarios sanos se encuentran ante señales de peligro (Vila et al., 2007). A pesar de que la modulación de los reflejos defensivos se ha usado para probar la hipótesis de una activación anormal de los sistemas motivacionales en poblaciones clínicas como la FM, los resultados han sido contradictorios. Así por ejemplo, dos estudios han informado que pacientes con FM y voluntarios sanos no difieren en su respuesta ante sonidos de sobresalto (Bartley et al., 2009), o en las valoraciones subjetivas ante una estimulación dolorosa mientras visualizaban fotografías amenazantes o relacionadas con el dolor (Arnold et al., 2008). Sin embargo, un estudio más reciente señaló que, aunque los pacientes con FM y los voluntarios sanos mostraron una modulación afectiva similar del reflejo de flexión ante una estimulación eléctrica del nervio sural, solo los voluntarios sanos presentaron una modulación afectiva en sus valoraciones de dolor (Rhudy et al., 2013). Estos resultados podrían estar indicando que, aunque la visualización de fotografías afectivas es una herramienta adecuada para provocar una activación del sistema motivacional defensivo, no sería capaz de poner en marcha los sistemas de modulación afectiva durante el procesamiento de estímulos dolorosos o de los sonidos de sobresalto en pacientes con FM. Por otra parte, la falta de modulación afectiva del sobresalto podría ser causada por una incapacidad de los estímulos para imitar el dolor clínico similar al que sienten los pacientes con FM, o por la incapacidad de una fotografía para provocar un estado de ánimo sostenido y relevante.

El presente estudio analizó las posibles diferencias en las respuestas del sistema nervioso autónomo y central durante la modulación afectiva en pacientes con FM y VS. Con este objetivo, se usaron entornos virtuales para inducir estados de ánimo sostenidos (Baños et al., 2005; Muñoz, Idrissi, Sánchez-Barrera, Fernández, & Vila, 2011; Muñoz et al., 2013), mientras se registraban diferentes variables psicofisiológicas como el reflejo de sobresalto mediante la actividad del músculo orbicular del ojo, la respuesta cardíaca, la variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *heart rate variability*) y la actividad EEG para evaluar la activación del sistema

motivacional defensivo. Basándonos en resultados previos, se hipotetizó que las pacientes con FM valorarían los entornos virtuales como más desagradables y activantes, además de mostrar una mayor potenciación del reflejo de parpadeo y una mayor respuesta cardíaca ante los estímulos de sobresalto cuando estuvieran en el entorno desagradable, en comparación con las VS. Por otra parte, dado que una reducción en la HRV se ha asociado a una capacidad de autorregulación alterada y la inflexibilidad ante las demandas ambientales (Duschek, Werner, & Reyes del Paso, 2013; Porges, 2007; Staud, 2011; Thayer & Lane, 2000), se esperó que las pacientes con FM mostraran una menor HRV en comparación con las VS durante la activación del sistema motivacional defensivo. Finalmente, teniendo en cuenta que los incrementos en la potencia de delta (0.5–4 Hz) y theta (4–8 Hz) han sido considerados como correlatos corticales de regulación emocional (Gola, Kaminski, Brzezicka, & Wrobel, 2012; Gross et al., 2004; Karakaş et al., 2000; Knyazev, 2007) y que el aumento en la potencia de alfa (8-12 Hz) y beta (13-30 Hz) se ha asociado a un incremento de los recursos atencionales y del arousal cortical en respuesta a estimulación aversiva (Balconi et al., 2009; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007; Knyazev, 2007), se hipotetizó que las pacientes con FM mostrarían un aumento en la potencia de 2 a 22 Hz cuando estuvieran ante el entorno desagradable, al compararlas con las VS. Resumiendo, se esperó una mayor activación del sistema motivacional defensivo en las pacientes con FM como respuesta a una inducción emocional negativa mediante entornos virtuales.

4.3.2. METODOLOGÍA

Participantes

Treinta pacientes diagnosticadas de FM (edad: $M = 52.3$, $DE = 10.4$) de acuerdo con los criterios diagnósticos de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe et al., 1990) y 30 voluntarias sanas (edad: $M = 48.1$, $DE = 10.1$) participaron en el estudio. Se contactó con las posibles participantes a través de anuncios en diferentes asociaciones ciudadanas (asociaciones de pacientes con fibromialgia, asociaciones culturales y deportivas y asociaciones sin ánimo de lucro). Se excluyó a aquellas participantes que estuviesen embarazadas en el momento en que se realizó el estudio, pacientes cuyo dolor estuviese causado por enfermedades autoinmunes o inflamatorias y por el hecho de padecer un trastorno neurológico, psiquiátrico grave (trastornos psicóticos o abuso de sustancias). Todas las participantes eran diestras y tenían una visión normal o corregida. La mayoría de las pacientes con FM estaban tomando algún tipo de medicación entre la que se incluían analgésicos, relajantes musculares y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (53.3%),

antidepresivos (80%), ansiolíticos (53.3%) y antiepilépticos (46.7%). Dieciséis de las pacientes con fibromialgia informaron que habían sido diagnosticadas de trastorno depresivo mayor por su médico.

Las participantes recibieron información detallada sobre en qué consistía el estudio y se obtuvo el consentimiento informado. El estudio sigue la Declaración de Helsinki (1991) y fue aprobado por el Comité Ético Regional del Gobierno de las Illes Balears (IB800/07 Abril 2007).

Medidas de autoinforme

Las participantes del estudio completaron la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS, *Positive and Negative Affect Schedule*) para evaluar el estado afectivo y el Inventario de lateralidad de Edinburg para valorar la dominancia manual. Además, después de cada uno de los entornos virtuales presentados, las participantes también informaron de su estado afectivo (valencia y arousal) mediante el Maniquí de autoevaluación (SAM, *Self-Assessment Manikin*), así como también valoraron el grado de inmersión en el entorno virtual con el cuestionario de Slater, Usoh & Steed (SUS).

Tarea experimental

La tarea consistía en prestar atención a cada uno de los tres clips de video presentados, de 10 minutos duración. Estos clips de video mostraban entornos virtuales, que fueron generados por ordenador, inspirados en los validados por Baños y colaboradores (Baños et al., 2005) y representaban un paseo virtual por un parque que inducía tres estados afectivos diferentes: agradable, neutro y desagradable. Todos los entornos virtuales tenían la misma estructura e incluían cuatro fases diferentes (figura 13):

- Inducción del estado emocional (INDUCCIÓN emocional, 140 segundos de duración): se inducía un estado afectivo específico (agradable, neutro y desagradable) mediante una narración que explicaba cómo se sentiría una persona al caminar por el parque.
- Paseo a través del parque (PASEO, 110 segundos de duración): la cámara se fue moviendo por el interior del parque simulando un paseo. Durante esta fase se presentó un sonido intenso (105 dB de intensidad, 500 ms de duración) alrededor de los 60 (\pm 15) segundos después del inicio de la fase para evocar la respuesta cardíaca de defensa.

- Elicitación de la respuesta de sobresalto (SOBRESALTO, 210 segundos duración): la cámara llegó al centro del parque donde aparecieron de manera sucesiva, cinco frases (p. ej., “La vida es maravillosa”, “El piso está en venta”, “Mi cuerpo no aguanta tanto sufrimiento”) acompañadas de fotografías del IAPS². Dichos estímulos se presentaron a los 35, 70, 105, 140, y 175 segundos después del inicio de esta fase, se mantenían durante 12 segundos y fueron acompañados de un ruido blanco (105 dB de intensidad, 50 ms de duración) para evocar la respuesta de sobresalto. Dicho sonido aparecía al azar dentro de los 12 segundos en que las imágenes y las frases estaban presentes.
- Final de paseo virtual (FINAL, 140 segundos de duración): la cámara continuó el paseo por el parque hasta que se llegaba a un teatro donde la protagonista se sentaba y se relajaba.

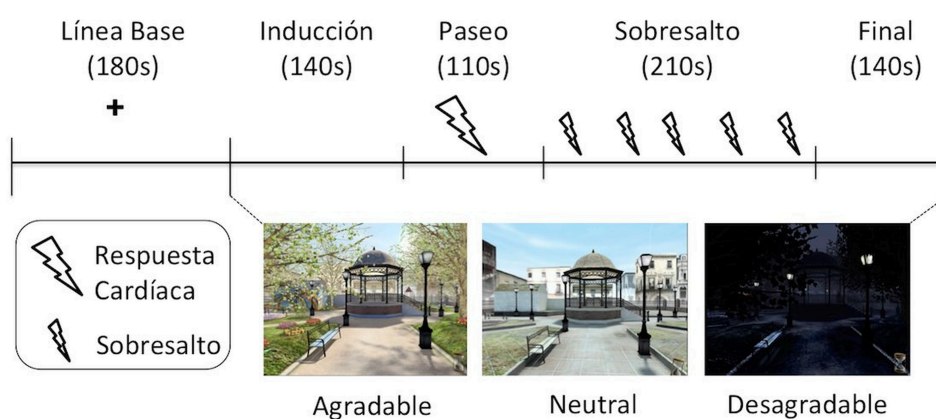


Figura 13. Diseño experimental: fases de los entornos virtuales (inducción, paseo, sobresalto y final) y cada uno de los entornos virtuales (agradable, neutro y desagradable). Se presentó un ruido blanco a los 60 (± 15) segundos del inicio del paseo y cinco ensayos de sobresalto a los 35, 70, 105, 140 y 175 segundos después del inicio de la fase de sobresalto.

Medidas Psicofisiológicas

Se registró la actividad electromiográfica, electrocardiográfica, electroencefalográfica y electrooculográfica. El registro de dichas señales psicofisiológicas empezó tres minutos antes de la presentación de los clips de vídeo y finalizó cuando el paseo por el entorno virtual había llegado a su fin. Las señales de electromiograma (EMG) y el electrocardiograma (ECG) se

² Los siguientes estímulos IAPS se utilizaron en el estudio: 1340, 1602, 2550, 8120 y 8350 (agradables); 6550, 2800, 2120, 9490, 3230 (desagradables); y 2235, 7041, 7095, 2514, y 7185 (neutras).

adquirieron mediante un amplificador Biopac (MP150; Biopac Systems, Inc, Goleta, CA), mientras que las señales de electroencefalograma (EEG) y electrooculograma (EOG) se adquirieron con un amplificador BrainAmp (Brain Products, Inc, Gilching, Germany).

El reflejo de sobresalto se registró mediante la actividad EMG del músculo orbicular derecho, colocando, sobre éste, dos electrodos en miniatura de Ag/AgCl. La actividad de EMG se adquirió con una tasa de muestreo de 1000 Hz, y se aplicó un filtro pasa banda de 30 a 500 Hz con un filtro específico de 50 Hz. Una vez adquiridos los datos se rectificaron, se integraron y se segmentaron desde -50 milisegundos (línea base) a 250 milisegundos después de que el sonido de sobresalto apareciera (Blumenthal et al., 2005). Así, la respuesta de sobresalto quedó definida como el pico más alto entre los 20 y 110 milisegundos después de la aparición del estímulo. La amplitud de este pico debía ser mayor a dos desviaciones estándar de la media de los datos de EMG de su propia línea base (Balaban, Losito, Simons, & Graham, 1996; Sánchez et al., 2009). Los ensayos en los que no se pudo detectar dicho pico se descartaron (4.1% de los ensayos). La amplitud de la respuesta de sobresalto se normalizó en una distribución con una media de 50 y una desviación estándar de 10.

Los datos de ECG se registraron usando la derivación I y aplicando un filtro pasa banda de 1 a 35 Hz. Se obtuvo la tasa cardíaca a partir de los intervalos entre latidos (IBIs, *interbeat intervals*) usando el programa de detección de latidos QRStool. Las series de IBIs generadas por dicho programa fueron inspeccionadas y corregidas manualmente, añadiendo o eliminando aquellos latidos no detectados o latidos extra, respectivamente. El registro cardíaco de una paciente con FM fue descartado por problemas técnicos durante la adquisición. Los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia se obtuvieron mediante el procedimiento de Berger (Berger, Akselrod, Gordon, & Cohen, 1986) durante 140 segundos de LÍNEA BASE y de INDUCCIÓN emocional de cada uno de los entornos virtuales. En el dominio del tiempo se obtuvo la desviación estándar de los intervalos R-R (SDNN, *standard deviations of the mean RR interval*). En el dominio de la frecuencia se obtuvieron las potencias para las bandas de alta frecuencia (HF, *high frequency*) (0.15-0.4 Hz) y baja frecuencia (LF, *low frequency*) (0.04-0.015 Hz). Los datos obtenidos se transformaron a escala logarítmica (Ln) para corregir la asimetría positiva de la distribución.

Durante la fase de PASEO se registró la respuesta cardíaca de defensa evocada mediante el ruido blanco. Dicha respuesta a fue definida como el cambio en la tasa cardíaca durante los 80 segundos después de la aparición del estímulo respecto de los 15 segundos anteriores a su

aparición. Se usó una representación simplificada de la respuesta cardíaca que estaba compuesta por la mediana de los cambios en la tasa cardíaca en 10 periodos de tiempo: dos intervalos de 3 segundos (0'' – 3'', 3'' – 6''), dos intervalos de 5 segundos (6'' – 11''; 11' – 16'') tres intervalos de 7 segundos (16'' – 23'', 23'' – 30'', 30'' – 37'') y, finalmente, tres intervalos de 13 segundos (37'' – 50'', 50'' – 63'', 63'' – 80''). La investigación previa ha mostrado que esta representación simplificada facilita los análisis estadísticos sin alterar las características topográficas de la respuesta cardíaca (Vila et al., 2007). Se analizaron la amplitud y la latencia de los valores máximos (aceleración) y mínimos (desaceleración) de dicha respuesta cardíaca.

Los datos de EEG fueron registrados con un gorro de 32 electrodos distribuidos según el sistema internacional 10/20 y referenciados en los mastoides. Los movimientos oculares se adquirieron con dos electrodos colocados encima y abajo del ojo izquierdo. Las impedancias de los electrodos de EEG y EOG estaban por debajo de 5 k Ω . Los datos de EEG y EOG se registraron con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, un filtro de pasa banda de 0.10 a 70 Hz con un filtro específico de 50 Hz. Las ondas de EEG y EOG se segmentaron *offline* en tres series temporales correspondientes a tres fases que formaban los clips de vídeo: LÍNEA BASE, INDUCCIÓN emocional y FINAL del paseo (todas ellas con una duración de 140 segundos). Dichas series temporales fueron otra vez segmentadas en épocas de 512 puntos (1024 milisegundos) y filtradas con un filtro pasa banda de 0.05 a 30 Hz. Se corrigieron los artefactos por movimientos oculares mediante el método de regresión de Gratton y colaboradores (1983). Aquellos segmentos que contenían artefactos (cambio de voltaje máximo = 100 μ V, mínimo voltaje permitido = -100 μ V, máximo voltaje permitido = 100 μ V) fueron eliminados automáticamente (aproximadamente el 9.6% de los segmentos). La potencia media de las diferentes bandas de frecuencia, delta (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta1 (12–18 Hz), and beta2 (18–22 Hz) fueron obtenidas mediante la Transformada Rápida de Fourier (FFT, *Fast Fourier Transform*).

Procedimiento

Los datos se recogieron durante una sola sesión experimental de 120 minutos, entre Marzo del 2010 y Julio de 2011. Al inicio del estudio, después de una explicación detallada y la obtención del consentimiento informado, se realizó una entrevista semi-estructurada para evaluar la historia de dolor y las características clínicas de las participantes. Acto seguido, las participantes completaron la escala PANAS y el inventario de lateralidad Edinburgh. A continuación, las participantes eran conducidas a una sala anecoica y con luz tenue ante una

pantalla curva (120 x 100 cm), donde se colocaban los diferentes electrodos. Las participantes fueron instruidas para prestar atención a los entornos virtuales e imaginar que ellas son las que están caminando por el parque que se mostraba. El orden de presentación de los diferentes entornos virtuales (agradable o positivo, neutro, desagradable o negativo) fue asignado en función del orden de llegada de las participantes, siguiendo un cuadrado latino. Después de cada clip de vídeo, las participantes completaron el SAM y el cuestionario SUS.

Análisis estadístico

Los datos sobre las características de las pacientes y de las medidas de autoinforme se analizaron mediante la prueba t-Student de comparación de medias para examinar las diferencias entre pacientes con FM y VS. Se realizó un análisis de la varianza con el factor entre-sujetos GRUPO (pacientes con FM vs. voluntarias sanas) y con el factor intra-sujetos ENTORNO (agradable, neutro, desagradable) para estudiar las diferencias en las valoraciones subjetivas. Las respuestas de parpadeo de sobresalto se analizaron mediante un ANOVA con el factor entre-sujetos GRUPO y los factores intra-sujetos ENTORNO y ENSAYO (cinco ensayos). Los valores máximos (aceleración) y mínimos (desaceleración) de la respuesta cardíaca se analizaron mediante un ANOVA con los factores inter-sujetos GRUPO y ENTORNO. Debido a la rápida habituación de la respuesta cardíaca, solo se analizaron los datos del primer clip de video presentado a los participantes. Los datos de HRV se analizaron mediante un ANOVA con el factor entre-sujetos GRUPO y los factores intra-sujetos ENTORNO y FASE (LÍNEA BASE vs. INDUCCIÓN emocional). Los datos de EEG se agruparon de acuerdo a las siguientes localizaciones: frontal (F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8), centrottemporal (T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8), and parieto-occipital (P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2). Dichos datos de EEG se analizaron mediante un ANOVA con el factor entre-sujetos GRUPO y los factores intra-sujetos ENTORNO, FASE (LÍNEA BASE, INDUCCIÓN emocional y FINAL) y LOCALIZACIÓN (frontal, centrottemporal, parieto-occipital) para cada una de las bandas de frecuencia. Además, se realizaron análisis estadísticos adicionales para determinar si había diferencias entre las pacientes que habían sido diagnosticadas de trastorno depresivo mayor y las que no poseían dicho diagnóstico. En cada uno de los ANOVAs se aplicó la corrección de Greenhouse–Geisser a los grados de libertad. Además en todas las comparaciones *post-hoc* por pares de las medias se aplicó el ajuste de Bonferroni para contrarrestar el problema de las comparaciones múltiples. Estos análisis estadísticos se realizaron usando el software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences Inc.*, versión 20.0).

4.3.3. RESULTADOS

Características de las participantes

Las comparaciones de medias entre las pacientes con FM y las VS señalaron que los dos grupos eran comparables en edad, índice de masa corporal y estado anímico (tabla 9).

Tabla 9. Características sociodemográficas y clínicas las pacientes con fibromialgia y las voluntarias sanas.

	Pacientes FM (n = 30)	Voluntarias sanas (n = 30)	t	p
Edad, años				
M (DE)	52.3 (10.4)	48.1 (10.1)	1.614	.11
Depresión				
Diagnóstico (%)	16 (53.3%)	-	-	
Medicación (%)				
Analgésicos/Relajantes/AINEs	16 (53.3%)	-	-	
Antidepresivos	24 (80.0%)	-	-	
Ansiolíticos	16 (53.3%)	-	-	
Antiepilépticos	14 (46.7%)	-	-	
PANAS				
Afecto positivo	24.7 (6.7)	27.8 (8.0)	1.468	.14
Afecto negativo	18.4 (7.4)	15.6 (5.2)	1.698	.096
IMC*				
M (DE)	28.1 (4.4)	25.6 (5.7)	1.435	.16

Nota. FM = Pacientes con fibromialgia; AINEs = Antiinflamatorios no esteroideos. *Los análisis sobre el índice de masa corporal (IMC) se realizaron usando los datos de 18 pacientes con fibromialgia y 18 voluntarias sanas.

Valoraciones Subjetivas

Los análisis estadísticos de las valoraciones subjetivas de valencia, medidas con el SAM después de cada uno de los entornos virtuales, revelaron un efecto principal de GRUPO significativo ($F(1, 54) = 4.6, p = .037$). Las pacientes con FM evaluaban los tres entornos virtuales como más desagradables que las VS. Además, el efecto principal de ENTORNO también resultó ser significativo ($F(2, 108) = 88.9, p < .001$), mostrando que el entorno agradable fue valorado con las puntuaciones más altas ($M = 6.6, DE = 1.4$), seguido por el neutro ($M = 4.9, DE = 1.3$) y, finalmente el desagradable ($M = 3.5, DE = 1.7$). Los contrastes *post-hoc* mostraron diferencias significativas entre los tres entornos ($ps < .05$). La interacción GRUPO x ENTORNO no fue significativa.

Por lo que se refiere a las valoraciones subjetivas de arousal, el efecto principal de GRUPO resultó significativo ($F(1, 54) = 5.4, p = .024$). Las pacientes con FM evaluaron todos los entornos como más activantes de lo que lo hicieron las VS. También se hallaron diferencias en el factor ENTORNO ($F(2, 108) = 11.7, p < .001$), indicando que el entorno desagradable fue el valorado como más activante ($M = 5.0, DE = 2.3$), seguido del entorno neutro ($M = 3.6, DE = 2.5$) y el agradable ($M = 3.1, DE = 2.5$). Se encontraron diferencias significativas entre las valoraciones recibidas por el entorno desagradable frente a los otros dos entornos ($ps < .05$), no existiendo diferencias entre el entorno neutro y el agradable. La interacción GRUPO x ENTORNO no fue significativa.

En cuanto al grado de presencia en los entornos virtuales, medido mediante el cuestionario SUS, el ANOVA no mostró efectos significativos de GRUPO ($F(1, 54) = 0.5, p = .82$), ENTORNO ($F(1, 54) = 2.3, p = .10$), ni la interacción GRUPO x ENTORNO ($F(1, 54) = 1.1, p = .33$) fue significativa. Así las puntuaciones de presencia fueron similares en todos los entornos para las pacientes con FM (Agradable: $M = 11.8, DE = 5.9$; Neutro: $M = 11.2, DE = 5.3$; Desagradable: $M = 11.3, DE = 5.8$) y las VS (Agradable: $M = 11.7, DE = 5.4$; Neutro: $M = 9.8, DE = 4.8$; Desagradable: $M = 11.8, DE = 5.3$).

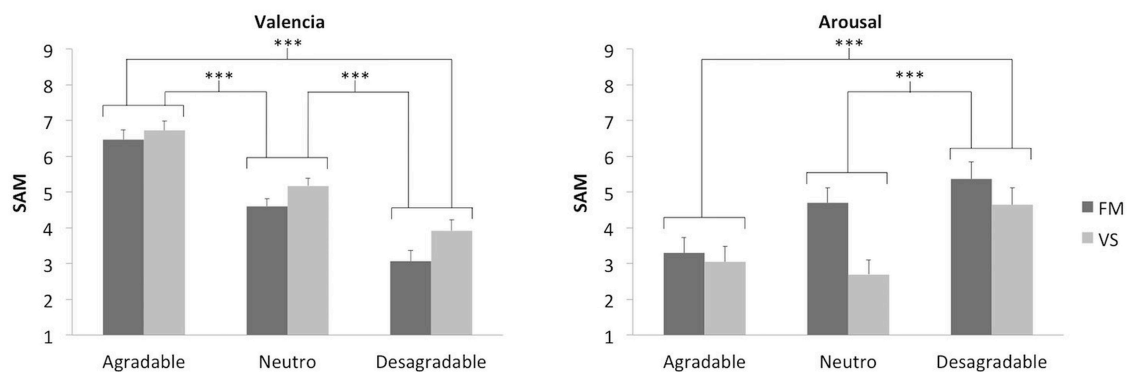


Figura 14. Valoración subjetiva de valencia y arousal de los tres entornos virtuales (agradable, neutro y desagradable) realizado por las pacientes con fibromialgia (FM) y las voluntarias sanas (VS). SAM = *Self-Assessment Manikin*. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Reflejo de Sobresalto

El ANOVA realizado en los datos de la magnitud del parpadeo mostró un efecto principal del factor GRUPO ($F(1, 54) = 8.1, p < .006$), indicando una menor la magnitud de la respuesta en las pacientes con FM que en las VS (figura 15). Además, la interacción GRUPO x ENTORNO también fue significativa ($F(2, 166) = 4.6, p < .041$), indicando que la magnitud del parpadeo fue mayor durante el entorno desagradable que durante el agradable en las VS ($p < .01$),

mientras que en el grupo de pacientes con FM no existieron diferencias entre los entornos. Finalmente, el efecto de ENSAYO ($F(4, 232) = 11.5, p < .001$) y la interacción ENTORNO x ENSAYO ($F(8, 468) = 5.4, p < .001$) revelaron que la magnitud de la respuesta de sobresalto varió entre los diferentes ensayos (Ensayo 1 > Ensayo 4; Ensayo 2 > Ensayo 4; Ensayo 3 > Ensayo 4; Ensayo 3 > Ensayo 5; $ps < .05$) y que dichas diferencias se daban durante el entorno agradable (Ensayo 4 > resto de ensayos) y desagradable (Ensayo 1 > Ensayo 5; $ps < .01$).

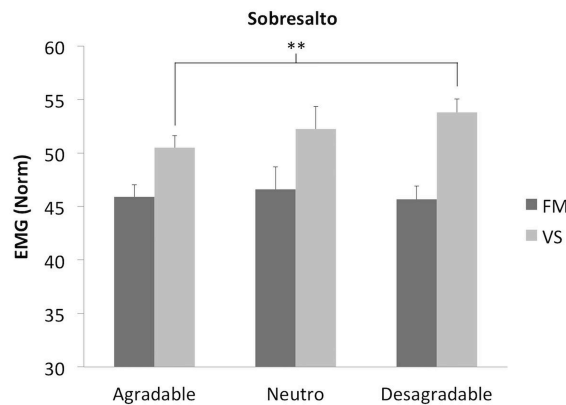


Figura 15. Magnitud del reflejo de parpadeo de sobresalto media en cada uno de los entornos virtuales. Se encontraron diferencias significativas durante el entorno virtual agradable y desagradable en las voluntarias sanas (VS), pero no en el caso de las pacientes con fibromialgia (FM). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Un ANOVA adicional para las pacientes con FM reveló que no había diferencias en la magnitud del EMG entre las pacientes con trastorno depresivo mayor y las que no lo padecían.

Respuesta Cardíaca

La respuesta cardíaca de defensa evocada mediante el ruido intenso presentado durante la fase PASEO mostró un patrón caracterizado por una aceleración de la tasa cardíaca seguida por una desaceleración, en ambos grupos, durante los tres entornos virtuales (figura 16). En relación al componente acelerativo, el análisis estadístico mostró un efecto principal de GRUPO significativo para la latencia del pico máximo ($F(1, 52) = 5.9, p = .019$) señalando un retraso en el pico de aceleración cardíaca en las pacientes con FM. De manera más específica, el aumento máximo de la tasa cardíaca ocurrió más tarde en las pacientes con FM (mediana 2) que en las VS (mediana 1). No se encontraron más efectos principales ni interacciones significativos para el componente acelerativo.

Por lo que se refiere al componente desacelerativo de la respuesta cardíaca, también se halló un efecto principal de GRUPO significativo para la amplitud del pico mínimo ($F(1, 52) = 4.9, p =$

.031), revelando que las pacientes con FM ($M = -0.7$, $DE = 1.1$ latidos/min) presentan una desaceleración menor que las VS ($M = -1.2$, $DE = 0.8$ latidos/min). No se observaron más efectos principales ni interacciones significativos para dicho componente.

Adicionalmente, se realizó un ANOVA en pacientes con FM señalando que tampoco existen diferencias significativas en la respuesta cardíaca entre pacientes con o sin trastorno depresivo mayor.

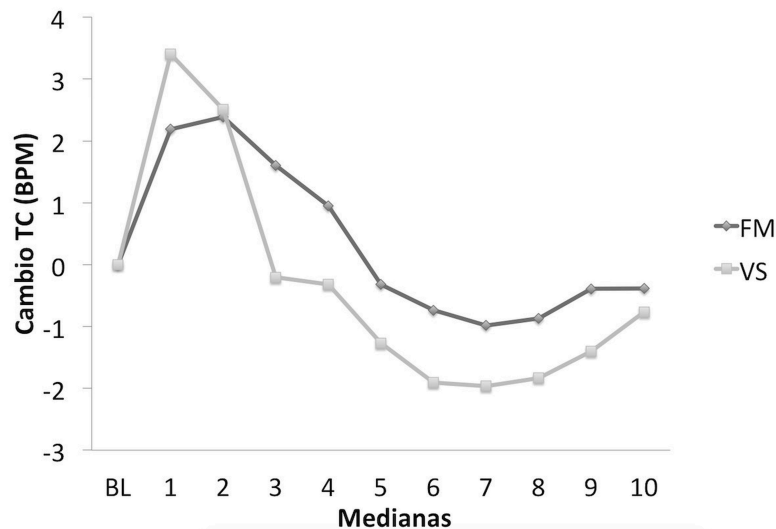


Figura 16. Diferencias en la tasa cardíaca (TC) en respuesta producido por el ruido intenso en la fase de paseo de los entornos en los pacientes de fibromialgia (FM) y voluntarias sanas (VS). Es una representación simplificada de la respuesta en diferentes intervalos durante 80 segundos después del sonido. Las medianas se llevaron a cabo en estos intervalos: 0-3, 3-6, 6-11, 16-23, 23-30, 30-37, 37-50, 50-63, 63-80.

Variabilidad de la tasa cardíaca

Los análisis estadísticos revelaron un efecto principal significativo de GRUPO en el índice de SDNN ($F(1, 51) = 9.7$, $p = .003$), en la potencia de la banda HF ($F(1, 51) = 9.5$, $p = .003$) y LF ($F(1, 51) = 10.5$, $p = .002$), indicando que las pacientes con FM exhibieron menor HRV que VS (figura 17). También fue significativo el efecto de ENTORNO para el índice SDNN ($F(2, 102) = 3.9$, $p = .033$), indicando que las participantes mostraron menor HRV durante el entorno desagradable que durante el entorno agradable ($p = .047$). El efecto principal FASE (LÍNEA BASE vs. INDUCCIÓN emocional) mostró diferencias significativas en todos los índices estudiados (SDNN: $F(1, 51) = 4.7$, $p = .034$; HF: $F(1, 51) = 8.3$, $p = .006$); LF ($F(1, 51) = 14.1$, $p < .001$) indicando que la HRV fue menor durante la INDUCCIÓN emocional que durante la LÍNEA BASE. La interacción ENTORNO x FASE fue significativa para el índice SDNN ($F(1, 52) = 8.3$, $p = .001$) y para la potencia de la banda LF ($F(1, 51) = 4.2$, $p = .020$). Las comparaciones de medias

revelaron que las participantes mostraban menor SDNN durante el entorno desagradable que durante los entornos agradables ($p = .001$) y neutros ($p = .002$) en la fase de INDUCCIÓN emocional. Asimismo, se observó una menor potencia de LF durante los entornos desagradables que durante los neutros ($p = .024$) en dicha fase.

Un ANOVA adicional reveló que no existían diferencias en los índices de HRV entre las pacientes con FM diagnosticadas con y sin trastorno depresivo mayor.

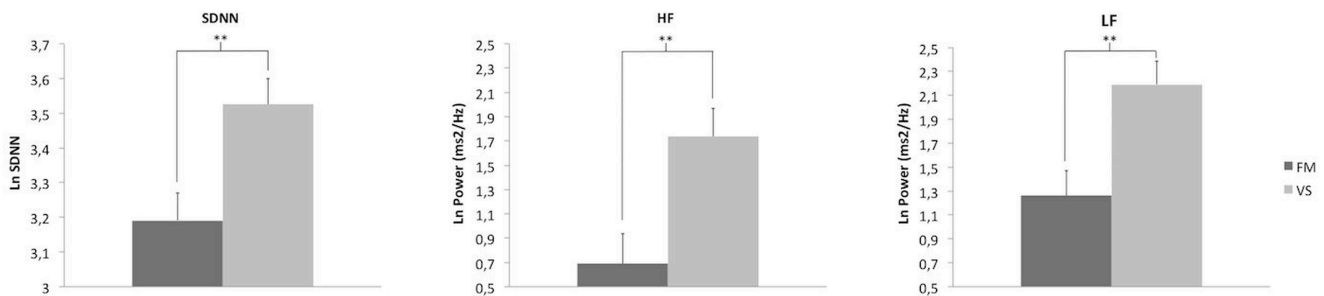


Figura 17. Media de los índices de variabilidad de la tasa cardíaca (SDNN= Desviación estándar de los intervalos RR; HF = Alta frecuencia; LF = Baja frecuencia) mostrado por las pacientes con fibromialgia (FM) y las voluntarias sanas (VS). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Bandas de frecuencia EEG

Los análisis estadísticos para la potencia de la banda de frecuencia de EEG delta mostraron que los efectos de LOCALIZACIÓN (frontal, centrot temporal y parieto-occipital; $F(2, 102) = 38.8, p < .001$), FASE (LÍNEA BASE, INDUCCIÓN emocional y FINAL, $F(2, 102) = 5.7, p = .007$), LOCALIZACIÓN X FASE ($F(1, 51) = 14.4, p < .001$) y GRUPO x ENTORNO x FASE ($F(4, 204) = 2.9, p = .037$) fueron estadísticamente significativos. Las comparaciones de medias por pares revelaron que la potencia de delta fue mayor en la localización frontal que en la centrot temporal ($p < .001$) y la parieto-occipital ($p < .001$). Además, la potencia de delta fue mayor durante la INDUCCIÓN emocional ($p < .001$) y la fase FINAL de los clips de video ($p < .001$) que durante la LÍNEA BASE en la localización frontal. Finalmente, se observó que las pacientes con FM mostraron una mayor potencia de la banda delta que las VS durante la LÍNEA BASE ($p = .039$) del entorno neutro y durante la fase FINAL del entorno desagradable ($p = .042$).

El ANOVA realizado sobre los datos de potencia de la banda theta mostró efectos significativos de LOCALIZACIÓN ($F(2, 102) = 23.8, p < .001$), FASE $F(2, 102) = 38.6, p < .001$) y LOCALIZACIÓN x FASE ($F(4, 204) = 15.7, p < .001$). Los contrastes de medias indicaron que la potencia de theta fue mayor en la zona frontal que en la zona parieto-occipital ($p = .020$) o la zona

centrotemporal ($p < .001$), así como también resultó ser mayor en la zona parieto-occipital que en la centrotemporal ($p < .001$). Por otra parte, la potencia de theta fue mayor durante la INDUCCIÓN emocional y la fase FINAL de los clips de vídeo que durante la LÍNEA BASE ($ps < .001$) en todas las localizaciones estudiadas. No se encontró un efecto significativo de GRUPO o sus interacciones.

Los análisis estadísticos en la potencia de la banda alfa mostraron los siguientes efectos significativos: LOCALIZACIÓN ($F(2, 102) = 12.6, p < .001$), FASE ($F(2, 102) = 4.7, p = .026$), LOCALIZACIÓN x GRUPO ($F(2, 102) = 4.0, p = .035$), LOCALIZACIÓN x FASE ($F(4, 204) = 9.6, p = .001$), LOCALIZACIÓN x FASE x GRUPO ($F(4, 204) = 4.1, p = .032$). Las comparaciones de pares de medias indicaron que la potencia de alfa fue mayor en la zona parieto-occipital que en la zona frontal ($p = .002$) y la centrotemporal ($p < .001$). Además fue menor durante la INDUCCIÓN emocional que durante la LÍNEA BASE ($p = .037$) o la fase FINAL de los clips de vídeo ($p = .002$). Concretamente, se halló que la diferencia INDUCCIÓN < FINAL apareció en las zonas frontal ($p < .001$) y centrotemporal ($p = .001$), mientras que la diferencia INDUCCIÓN < LÍNEA BASE apareció en la zona parieto-occipital ($p = .010$). Finalmente, también se observó que las pacientes con FM mostraron mayor potencia de la banda alfa en los electrodos parieto-occipitales que las VS durante la LÍNEA BASE ($p = .049$) y la fase FINAL ($p = .009$), pero no durante la INDUCCIÓN emocional.

En referencia a la potencia de Beta1, el ANOVA mostró que el efecto LOCALIZACIÓN ($F(2, 102) = 3.8, p = .045$), y la interacción FASE x GRUPO ($F(2, 102) = 4.1, p = .036$) fueron significativos. Las comparaciones *post-hoc* indicaron que la potencia de beta1 fue mayor en la zona parieto-occipital que en la zona centrotemporal ($p = .010$), y que las pacientes con FM mostraron mayor potencia de beta1 que las VS ($p = .036$) durante la fase FINAL de los entornos virtuales.

Finalmente, los análisis estadísticos de la potencia de la banda beta2 indicaron que los efectos de LOCALIZACIÓN ($F(2, 102) = 6.8, p = .007$), FASE ($F(2, 102) = 13.6, p < .001$) y LOCALIZACIÓN x FASE ($F(4, 204) = 8.0, p = .002$) fueron significativos. Las comparaciones de medias apuntaron que la potencia de beta2 fue mayor en la localización parieto-occipital que en la frontal ($p = .010$) o en la localización centrotemporal ($p = .001$). Por otra parte, la potencia de beta fue mayor durante la INDUCCIÓN emocional ($p < .001$) y en la fase FINAL del entorno ($p < .001$) que durante la LÍNEA BASE, específicamente en las zonas frontales y centrotemporales ($ps < .01$). El efecto principal de GRUPO ($F(1, 51) = 4.9, p = .031$) también resultó significativo, indicando que las pacientes con FM exhibieron una mayor potencia de beta2 que las VS.

Los ANOVA adicionales revelaron que no existían diferencias en la potencia de ninguna de las bandas de frecuencia de EEG entre las pacientes con FM diagnosticadas o no de trastorno depresivo mayor.

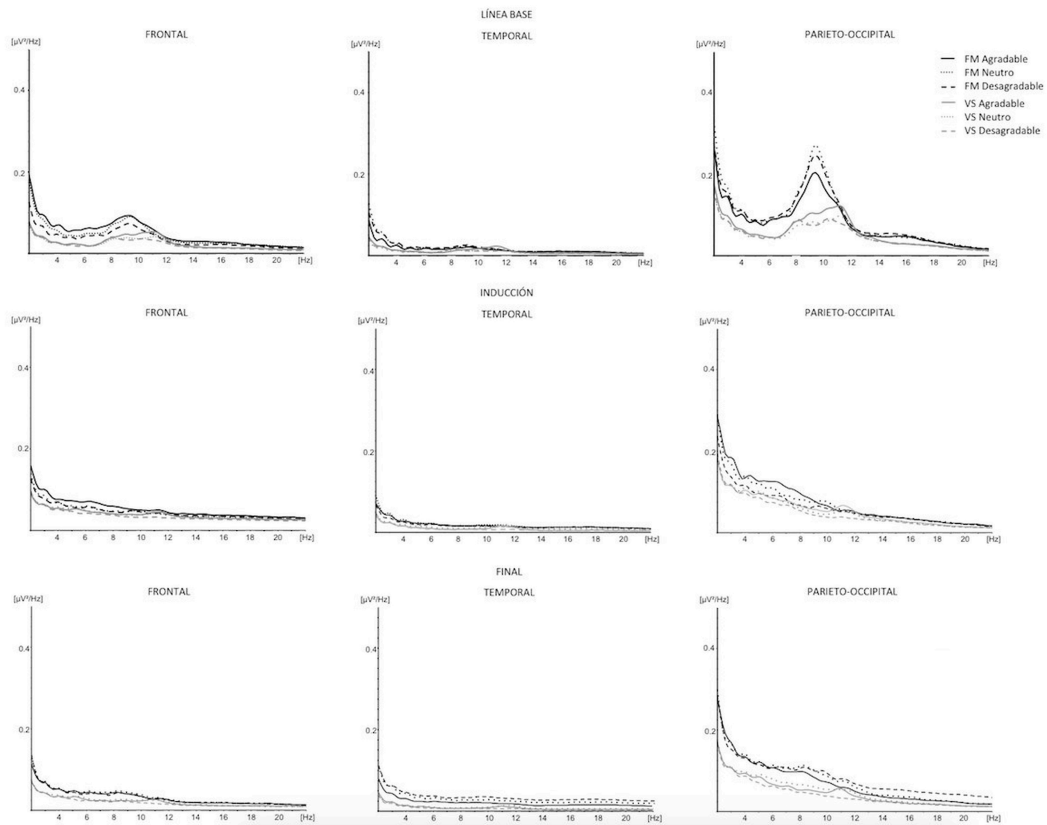


Figura 18. Potencia de la actividad EEG en pacientes con fibromialgia (FM) y voluntarias sanas (VS) durante la línea base, la inducción emocional y el final de los entornos virtuales (agradable, neutro y desagradable), en las localizaciones frontal, temporal y parieto-occipital.

4.3.4. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue examinar las diferencias entre pacientes con fibromialgia y voluntarias sanas en las valoraciones subjetivas, el reflejo de parpadeo de sobresalto, la respuesta cardíaca de defensa, la variabilidad de la tasa cardíaca y las frecuencias de EEG en respuesta a una estimulación afectiva sostenida. Con ese propósito, se utilizaron entornos virtuales para inducir diferentes estados de ánimo y activar los sistemas motivacionales apetitivo y aversivo, a la vez que se presentaban sonidos de sobresalto para evaluar la modulación afectiva del procesamiento de la información mientras los participantes estaban viendo los entornos virtuales. La hipótesis planteada que apuntaba a que las pacientes con fibromialgia mostrarían una activación anormal del sistema motivacional defensivo y una alteración de la modulación del reflejo de sobresalto en comparación con las voluntarias fue apoyada solo parcialmente.

Las valoraciones subjetivas revelaron que los entornos virtuales eran apropiados para evaluar el procesamiento afectivo ya que las valoraciones de valencia y arousal siguieron la misma dirección que cuando se han utilizado otras técnicas, como fotografías, sonidos u olores, para inducir el estado afectivo (Lang et al., 2008). Particularmente, se observó que las valoraciones de valencia eran diferentes para los tres entornos, de acuerdo con lo esperado. Además, el entorno desagradable fue valorado como el más activante, mientras que no se encontraron diferencias significativas entre los entornos neutro y agradable. No obstante, se observó que las pacientes con fibromialgia valoraron los entornos de manera más negativa y con mayor activación de lo que lo hicieron las voluntarias sanas, sugiriendo que las pacientes con fibromialgia pueden presentar una alteración generalizada del procesamiento de los estímulos afectivos. Estos hallazgos parecen ser coherentes con resultados anteriores que indicaron que los pacientes con fibromialgia se caracterizan por un procesamiento afectivo anormal que incluye una regulación afectiva alterada, así como un aumento de la evitación emocional, una mayor catastrofización y alexitimia (Hassett et al., 2008; Pedrosa et al., 2008; van Middendorp et al., 2008; Weiß, Winkelmann, & Duschek, 2013). Además estos hallazgos pueden reflejar la existencia de un sesgo atencional hacia la información negativa (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007) o entenderse como un signo de una hipervigilancia generalizada a los estímulos negativos, en los pacientes con fibromialgia (Dohrenbusch, 2001; Peters et al., 2000).

El hecho de que las pacientes con fibromialgia presentaran una menor magnitud del parpadeo en comparación con las voluntarias sanas parece ser consistente con dicha explicación. El reflejo de sobresalto ante estímulos de alta intensidad, abruptos e inesperados (p. ej., un ruido fuerte) se ha usado para evaluar las reacciones defensivas ante la amenaza. Diversos autores han sugerido que el reflejo de sobresalto puede inhibirse cuando los participantes dirigen su atención al contexto en que se provoca dicho reflejo (Bradley, Codispoti, Sabatinelli, et al., 2001; Filion, Dawson, & Schell, 1998; Lipp, Siddle, & Dall, 1997; Thorne, Dawson, & Schell, 2006). Así, parece que la experiencia afectiva provocada por los entornos virtuales captura los recursos atencionales, dando lugar a un nivel de vigilancia excesiva e inhibiendo el reflejo defensivo en las pacientes con fibromialgia. Por otra parte, la modulación afectiva del reflejo de sobresalto se ha usado, tradicionalmente, como un índice de activación defensiva (potenciación del reflejo durante estimulación negativa) o apetitiva (inhibición del reflejo de sobresalto durante estimulación positiva). De acuerdo con este punto de vista, las pacientes con fibromialgia mostrarían una respuesta afectiva alterada, caracterizada por una inhibición generalizada de dicho reflejo ante todos los entornos virtuales, incluso cuando los valoraron como más desagradables y activantes. Este hallazgo está parcialmente de acuerdo con

resultados previos que mostraron que estímulos agradables y desagradables inhibían el reflejo de sobresalto en comparación con los estímulos neutros en pacientes con fibromialgia, pero no en individuos con artritis reumatoide o en personas sin dolor (Rhudy et al., 2013). La investigación previa sugiere que la amígdala, el córtex cingulado anterior (ACC) y la sustancia gris periacueductal (PAG) están involucradas en la potenciación del reflejo de sobresalto durante una estimulación negativa (Pissioti et al., 2003), y por lo tanto podría ser plausible que la falta de potenciación del reflejo de sobresalto durante la estimulación negativa, como la observada en este estudio, se relacione con algún tipo de alteración en esta red cerebral en las pacientes con fibromialgia. En este sentido, los resultados de este estudio van en la misma dirección de recientes hallazgos que muestran una conectividad funcional reducida entre el ACC y la amígdala o la PAG en estado de reposo (Cifre et al., 2012), así como también una reducción de la sustancia gris en la amígdala y el ACC en pacientes con fibromialgia (Burgmer et al., 2009). Finalmente, no se puede descartar la posibilidad de que los entornos virtuales no hayan sido capaces de activar los sistemas cerebrales que modulan el reflejo de sobresalto y que parecen ser disfuncionales en las pacientes con fibromialgia, o que el uso de una estimulación sostenida como estímulos afectivos pueda haber interferido en la modulación del reflejo de sobresalto. Futuras investigaciones deberán estudiar los cambios en la activación y conectividad cerebral asociados con la modulación afectiva del reflejo de sobresalto en pacientes con fibromialgia para dilucidar estas posibilidades.

En el presente estudio se ha hallado, también, que las pacientes con fibromialgia se caracterizaron por mostrar una respuesta cardíaca reducida ante un sonido de alta intensidad. En particular, se pudo observar una amplitud reducida del componente desacelerativo y la aparición más tardía del pico máximo del componente acelerativo de la respuesta cardíaca en las pacientes con fibromialgia en comparación con la exhibida por las voluntarias sanas. De acuerdo con la investigación previa, el patrón de cambios acelerativos/desacelerativos en la tasa cardíaca en respuesta a estímulos aversivos inesperados está relacionada con un mecanismo atencional y motivacional controlado principalmente por influencias parasimpáticas y dirigido a la interrupción de la actividad que se está llevando a cabo en ese momento para analizar la existencia de un peligro potencial (Vila et al., 2007). En la misma línea de esta interpretación, la aparición más tardía del componente acelerativo de la respuesta cardíaca de defensa, seguida de una menor desaceleración sugiere un balance anormal de la inhibición y activación parasimpática durante la reacción a una estimulación intensa en pacientes con fibromialgia. Esta interpretación parece concordar con estudios anteriores que muestran una alteración en la regulación cardiovascular autonómica en el

síndrome de fibromialgia (Reyes del Paso et al., 2011, 2010; Staud, 2008), además de una reducción del control cardíaco y una menor flexibilidad del ajuste cardiovascular autonómico (Okifuji & Turk, 2002; Reyes del Paso et al., 2011, 2010; Staud, 2008).

Por lo que se refiere a la variabilidad de la tasa cardíaca, se ha observado una menor SDNN y una menor potencia en las bandas de HF y LF durante los entornos neutro y desagradable en las pacientes con fibromialgia en comparación con las voluntarias sanas. Estos hallazgos están de acuerdo con investigaciones previas que han mostrado que los pacientes con fibromialgia muestran una variabilidad de la tasa cardíaca reducida (Cohen et al., 2000, 2001; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Staud, 2008), y con el hecho de que la intensidad del dolor y del impacto funcional están asociadas con una menor actividad parasimpática en pacientes con dolor crónico (Barakat et al., 2012; Cohen et al., 2001). Los índices utilizados en este estudio reflejan la actividad del sistema nervioso parasimpático, y pueden considerarse índices del control vagal de la actividad cardíaca (Cohen et al., 2000; Reyes del Paso et al., 2011, 2013; Staud, 2008). Además, un tono vagal reducido y una menor variabilidad de la tasa cardíaca se ha relacionado con síntomas psicológicos como un pobre control atencional, una regulación emocional inefectiva y con una inflexibilidad comportamental (Porges, 2007; Thayer & Lane, 2000). Así, la menor variabilidad de la tasa cardíaca y el menor control parasimpático observado en las pacientes con fibromialgia podría interpretarse en el contexto de alteraciones afectivas y atencionales, el cual ya ha sido documentado en diversos estudios (Duschek et al., 2014, 2013; Geisser et al., 2003; Hassett et al., 2008; Reyes del Paso, Pulgar, Duschek, & Garrido, 2012).

Por lo que se refiere a las oscilaciones cerebrales, se observó que las pacientes con fibromialgia mostraron una mayor potencia en las bandas de frecuencia delta (2-4 Hz), alfa (8-12 Hz), beta1 (12-18 Hz) y beta2 (18-24 Hz) en comparación con las voluntarias sanas. Estos hallazgos concuerdan con trabajos previos que han informado de la existencia de alteraciones en la potencia espectral de EEG entre los 2 a los 25 Hz en pacientes con dolor neuropático en reposo (Sarnthein et al., 2006). Estos resultados también estarían en la misma línea de estudios previos que mostraron que la intensidad de dolor correlaciona positivamente con aumentos en la potencia de delta, theta, alfa y beta durante un dolor persistente en voluntarios sanos (Chen, Dworkin, Haug, & Gehrig, 1989) y en pacientes con fibromialgia (Stevens, Batra, Kotter, Bartels, & Schwarz, 2000). Además, en un estudio más reciente, Caro & Winter (2011), demostraron que un entrenamiento en neurofeedback para incrementar el ritmo sensorio-motor (12-15 Hz) y, simultáneamente, inhibir theta (4-7 Hz) y beta (22-30 Hz), producía mejoras significativas en la sensibilidad, el dolor y la fatiga en pacientes con

fibromialgia. Sin embargo, los resultados de este estudio no concuerdan con los de González-Roldán y colaboradores, quienes informaron de una reducción de la actividad alfa ante la expresión facial de emociones y un incremento de la potencia de theta ante caras de dolor e ira en comparación con las voluntarias sanas. Cabe destacar, por un lado, que los estímulos usados por González-Roldán y colaboradores (2013) fueron estímulos discretos mientras que en el presente estudio se utilizó una estimulación sostenida. Además, el método de análisis de los datos tampoco fue el mismo. Mientras González-Roldán y colaboradores utilizaron un análisis de tiempo-frecuencia con ventanas temporales más pequeñas, en este estudio se realizó un análisis del contenido espectral y se obtuvo la potencia media en ventanas temporales más amplias. Por otro lado, los resultados obtenidos tampoco confirman los encontrados por Sitges y colaboradores (2010) quienes indicaron que pacientes con dolor crónico mostraban menor potencia de las bandas de frecuencia delta, alfa y beta en comparación con voluntarios sanos mientras recibían estimulación somática no dolorosa acompañada de estímulos agradables y desagradables. El hecho de que los participantes en el estudio no padecieran fibromialgia, que la presentación de estímulos emocionales tuviese una duración de pocos segundos y que los participantes recibieran de forma simultánea estimulación somática no dolorosa pueden haber contribuido a las diferencias encontradas entre ambos estudios.

Por otra parte, se observó que los entornos virtuales provocaron un aumento de la potencia de delta, theta y beta durante la INDUCCIÓN emocional y la fase FINAL del entorno en comparación con la LÍNEA BASE, indicando que dichos cambios en estas bandas de frecuencia están relacionadas con el arousal emocional, el nivel de alerta y en nivel de atención en respuesta al estímulo emocional. En este sentido, dichos resultados parecen concordar con estudio previos que indicaron que la potencia de las bandas de frecuencia delta y theta se relaciona con respuestas a estímulos afectivos de alta intensidad (Aftanas et al., 2001; Ertl, Hildebrandt, Ourina, Leicht, & Mulert, 2013; González-Roldán et al., 2011; Karakaş et al., 2000; Knyazev, Slobodskoj-Plusnin, & Bocharov, 2009). El incremento en la potencia de la banda beta puede que servir como vehículo para la atención visual a través de la red atencional fronto-parieto-temporal (Gola et al., 2012; Gross et al., 2004). Además, el hallazgo de una mayor potencia de beta en las pacientes con fibromialgia mientras estaban viendo los entornos virtuales, así como una mayor potencia de alfa durante la línea base apoya a la idea de que existe una alteración en el funcionamiento de los sistemas cerebrales involucrados en la regulación del nivel de alerta y el arousal cortical durante el procesamiento afectivo en pacientes con fibromialgia (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007). En este sentido, se ha

sugerido que la frecuencia alfa puede interpretarse como un signo de una mayor disposición al procesamiento cerebral de la información (Balconi et al., 2009; Klimesch, Doppelmayr, Schwaiger, Auinger, & Winkler, 1999; Knyazev, 2007), particularmente en entornos ansiogénico (Başar & Güntekin, 2012; Knyazev, Savostyanov, & Levin, 2006).

El presente estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Es bien sabido que las personas con fibromialgia presentan diferencias sustanciales en lo que se refiere a los síntomas afectivos. En este estudio, las pacientes con fibromialgia y las voluntarias sanas presentaban un afecto positivo y negativo comparable. Sin embargo, los pacientes con fibromialgia suelen presentar mayores niveles de ansiedad y depresión en comparación con las personas sanas. En este estudio hemos comparado dos sub-muestras de pacientes con fibromialgia según si habían sido diagnosticadas de trastorno depresivo mayor o no. A pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre estos dos subgrupos, no podemos excluir la posible influencia de los síntomas afectivos en las variables. Además, la mayoría de las pacientes con fibromialgia estaban tomando ansiolíticos y antidepresivos siendo más difícil discernir la posible influencia del estado de ánimo negativo en nuestros resultados. A pesar de que existen datos que apuntan que la medicación que actúa sobre el SNC (opioides, antidepresivos y ansiolíticos) pueda tener efectos mínimos sobre la potencia de las bandas de frecuencia de EEG (Sarnthein et al., 2006), sobre la variabilidad de la tasa cardíaca (Kemp et al., 2010; van Zyl et al., 2008) o en la magnitud del reflejo de sobresalto (Baas et al., 2002; Rhudy et al., 2013) en pacientes con dolor crónico, no podemos descartar que la medicación pueda haber ejercido un efecto significativo en el procesamiento de las emociones mediante una activación anómala del sistema defensivo en pacientes con fibromialgia. Por otra parte, se ha sugerido que el índice de masa corporal puede tener influencia en la variabilidad de la tasa cardíaca (Koenig et al., 2009; Molfino et al., 2009; Vallejo, Márquez, Borja-Aburto, Cárdenas, & Hermsillo, 2005). A pesar que no se encontraron diferencias en el índice de masa corporal en una sub-muestra de participantes, no podemos descartar, en este estudio, un posible efecto del índice de masa corporal en la menor variabilidad de la tasa cardíaca en las pacientes con fibromialgia. Finalmente, la presentación simultánea de fotografías del IAPS y frases, en la fase de sobresalto de los clips de vídeo, puede haber influido en la valoración de valencia y el arousal de los entornos virtuales. Este problema debe abordarse en futuros estudios, ya que la combinación de tres técnicas para inducir el estado emocional (vídeo, frases y fotografías) puede haber provocado efectos indeseables sobre las valoraciones subjetivas y las medidas fisiológicas.

A modo de resumen, la reducción en la magnitud del reflejo de sobresalto y en la respuesta cardíaca, junto con una falta de modulación afectiva del sobresalto y una reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca, podrían sugerir una alteración en el funcionamiento cerebral y en el control cardiovascular autónomo durante el procesamiento afectivo. Además, las alteraciones en la potencia de las diferentes bandas de frecuencia de EEG podrían indicar peculiaridades en la regulación del arousal cortical y el nivel atencional, así como también alteraciones en la inhibición en el procesamiento de la información, asociadas al síndrome de fibromialgia.

4.4. ESTUDIO 4: AUMENTO DE LA VARIABILIDAD DE LA TASA CARDÍACA Y MEJORA DEL ESTADO DE ÁNIMO TRAS UNA INTERVENCIÓN COGNITIVO-CONDUCTUAL EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

4.4.1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado en el que los aspectos psicológicos adquieren gran relevancia, ya que pueden limitar la adaptación a la enfermedad y disminuir la calidad de vida. En los pacientes con FM, las evaluaciones negativas y desadaptativas sobre su condición, la reducida autoeficacia sobre el control del dolor y los problemas asociados, el locus de control externo o las expectativas de no-control han mostrado tener un efecto directo sobre el comportamiento de dolor, reforzando la inactividad, disminuyendo el esfuerzo y la persistencia ante las dificultades (Frischenschlager & Pucher, 2002; Thieme & Turk, 2012; Turk & Okifuji, 2002; Williams, 2003). Además, los propios síntomas (el dolor y la fatiga) junto con las limitaciones que éstos producen y el miedo al dolor provocan una reducción significativa en el nivel de actividad. Esta reducción implica, por una parte, una disminución de los reforzadores que, junto con estrategias de afrontamiento desadaptativas, llevan a pensamientos negativos y emociones disfuncionales, como la ansiedad y la depresión, incrementando el dolor y la fatiga. Por otra parte, la reducción de la actividad lleva consigo una peor forma física y el hecho de que cada vez el desempeño de las actividades de la vida diaria se vuelva más difícil (Thieme & Turk, 2012). Por todo ello, las intervenciones psicológicas son fundamentales en el tratamiento de la fibromialgia.

Estudios previos sobre la eficacia de la terapia psicológica en pacientes con fibromialgia han revelado que los tamaños del efecto de las mejoras producidas por la intervención suelen ser pequeños pero robustos, siendo la terapia cognitivo-conductual (TCC) la que ha sido asociada a un mayor tamaño del efecto (Glombiewski et al., 2010). El objetivo de la TCC no es eliminar el dolor, sino que los pacientes aprendan las habilidades necesarias para manejar los síntomas y aprender a vivir con ellos. Los tratamientos basados en la TCC buscan modificar los pensamientos y comportamientos disfuncionales e incrementar los comportamientos que son incompatibles con el dolor (Lami et al., 2013). Dentro de los programas de intervención cognitivo-conductual parece que los programas multicomponente son los más prometedores (Frischenschlager & Pucher, 2002). Estos programas incluyen psicoeducación, terapia cognitiva, resolución de problemas y estrategias de afrontamiento del dolor adaptativas (Frischenschlager & Pucher, 2002; Turk, Swanson, & Tunks, 2008). Un componente destacado en las intervenciones cognitivo-conductuales para el dolor crónico ha sido la activación

conductual. Con ella se busca un incremento de la conducta manifiesta del paciente para ponerlo en contacto con los reforzadores del entorno y generar mejoras en el estado de ánimo, en los pensamientos y la calidad de vida. Para ello se identifican actividades significativas que el paciente evite por miedo al dolor y se incrementa su frecuencia de forma gradual (Herrero, García-Palacios, Castilla, Molinari, & Botella, 2014). Específicamente, la técnica de *Time Based Pacing* se basa en la programación de actividades según un criterio temporal y no según el nivel de dolor o fatiga. Esta técnica tiene el objetivo de evitar la actividad intermitente, que se ha demostrado que aumenta el dolor y provoca frustración, aumentando así el afecto positivo, proporcionando oportunidades de interacción social y aumentando la confianza, la autoeficacia y la sensación de control sobre el dolor (Williams, 2003).

No obstante, las investigaciones realizadas sobre la eficacia de las intervenciones cognitivo-conductuales en pacientes con fibromialgia han mostrado resultados inconcluyentes. Por una parte, existen diversos trabajos que han sugerido que dichas intervenciones producen mejoras en el nivel de dolor, el control y su manejo, el impacto de la enfermedad o el distrés afectivo, incluso a largo plazo (García-Campayo et al., 2008; Thieme et al., 2006; Thieme & Gracely, 2009; Williams, 2003). Sin embargo, otros trabajos han apuntado que este tipo de intervención no es capaz de provocar por sí sola una mejora en la sintomatología de la fibromialgia (Bernardy et al., 2010; Sarzi-Puttini et al., 2008). La inconsistencia en los resultados hace que se deba seguir investigando sobre la capacidad de las intervenciones cognitivo-conductuales para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, algunos estudios han sugerido que el uso de las tecnologías de la información y la comunicación podría mejorar la eficacia de algunos componentes terapéuticos de la TCC como la activación conductual y la inducción de los estados de ánimo positivos (Botella et al., 2013; Herrero et al., 2014). Específicamente, la realidad virtual (RV) ha mostrado un efecto relevante como elemento para la distracción del dolor, promotor de emociones positivas y potenciador de la activación conductual (Botella et al., 2013; Herrero et al., 2014).

Con todo ello, el objetivo de este estudio ha sido investigar la eficacia de una intervención multicomponente desde la perspectiva cognitivo-conductual en un grupo de pacientes con fibromialgia. La intervención cognitivo-conductual llevada a cabo constaba de los siguientes componentes: psicoeducación, activación conductual, reestructuración cognitiva, *mindfulness* y prevención de recaídas. Además, mediante el entorno virtual EMMA (*Engaging Media for Mental Health Applications*) se llevó a cabo una inducción de estados de ánimo positivos para incrementar las emociones positivas con el objetivo de facilitar los cambios esperados por la

intervención cognitivo-conductual. En definitiva, se esperan mejoras en la sintomatología autoinformada de las pacientes con fibromialgia al final de la intervención, así como también una mejora en las estrategias de afrontamiento y en el manejo de la enfermedad y en la calidad de vida. Estas mejoras irán acompañadas de cambios en variables psicofisiológicas, mostrando un aumento en la variabilidad de la tasa cardíaca (HRV, *Heart Rate Variability*) que ponga de relieve la mejora de la capacidad de adaptación a la enfermedad y sus limitaciones.

4.4.2. METODOLOGÍA

Participantes

Se contactó con ciento veinticuatro pacientes con fibromialgia de asociaciones de pacientes (Inca, Felanitx y Palma) y de la Unidad de Dolor del Hospital Universitario de Son Espases para ofrecerles participar en el estudio. Cincuenta y siete pacientes aceptaron participar después de recibir información detallada sobre el estudio. Los criterios de exclusión aplicados fueron la presencia de trastornos cardiovasculares, de trastornos neurológicos, de enfermedades orgánicas graves, de trastornos mentales como trastorno primario, de abuso o dependencia de sustancias o estar embarazada en el momento del estudio. Asimismo, se excluyeron aquellas pacientes que estaban en tratamiento psicológico o que cambiaran de medicación durante el tiempo que duró el estudio. Aquellas pacientes que faltaron a una de las sesiones de registro cardíaco (tres sesiones) o se ausentaron en dos o más sesiones de terapia grupal fueron descartadas de los análisis. De las 57 participantes que inicialmente aceptaron participar en el estudio y realizaron la primera sesión, 19 (33.3%) fueron consideradas finalmente para el análisis estadístico de los datos. Las características demográficas y clínicas de estas 19 pacientes están resumidas en las tablas 12, 13, y 14. La mayoría de las pacientes estaban tomando algún tipo de medicación incluyendo analgésicos, relajantes musculares, AINEs, antidepresivos, ansiolíticos, opioides y antiepilépticos (ver tabla 10).

Tabla 10. Medicación de las pacientes con fibromialgia

Medicación		
	<i>n</i>	%
Antidepresivos	16	84.2%
Analgésico/relajantes/AINES	12	63.2%
Ansiolíticos	12	63.2%
Opioides	12	63.2%
Antiepilépticos	10	52.6%

Nota. AINEs = Antiinflamatorio no esteroideo

Todas las participantes fueron informadas sobre el contenido del estudio y firmaron un consentimiento para participar en el estudio. El estudio sigue los principios de la Declaración de Helsinki (1991) y fue aprobado por el Comité Ético Regional del Gobierno de las Illes Balears.

Medidas de autoinforme

Las diferentes medidas de autoinforme fueron seleccionadas siguiendo las sugerencias de las guías OMERACT 9 (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) (Mease et al., 2009) e IMMPACT (*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*) (Dworkin et al., 2005) para evaluar cada una de las dimensiones en las que se podían producir cambios después de la intervención:

- Calidad de vida: Cuestionario de Salud SF-36.
- Características clínicas: Inventario Multidimensional del dolor West Haven-Yale (WHYMPI, *West Haven - Yale Multidimensional Pain Inventory*), Inventario Breve de Dolor (BPI, *Brief Pain Inventory*), Inventario Breve de Fatiga (BFI, *Brief Fatigue Inventory*), Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ, *Fibromyalgia Impact Questionnaire*) y Cuestionario de Dolor McGill (MPQ, *McGill Pain Questionnaire*);
- Estado de ánimo: Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II, *Beck Depression Inventory-II*), Perfil de Estados de Ánimo (POMS, *Profile of Mood States*), Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS, *Positive and Negative Affect Schedule*) e Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*).
- Estrategias de afrontamiento: Inventario de Actitudes hacia el Dolor (SOPA-32, *Survey of Pain Attitudes-32*), Inventario de Estrategias de Afrontamiento del Dolor Crónico (CPCI, *Chronic Pain Coping Inventory*) y Cuestionario de Conductas de Dolor (PBQ, *Pain Behavior Questionnaire*).
- Escala de Satisfacción con el tratamiento.

Además, se obtuvieron valoraciones sobre el dolor, la fatiga y el estado de ánimo negativo en una escala de 0 (ningún dolor, ninguna fatiga o un estado de ánimo nada negativo) a 10 (máximo dolor imaginable, máxima fatiga imaginable o un estado de ánimo totalmente negativo) para conocer el impacto emocional de los entornos virtuales aplicados durante las sesiones de terapia. También se valoró el impacto de dichos estímulos sobre diferentes emociones (alegría, tristeza, enfado, sorpresa, ansiedad, relajación y vigor), pidiendo a las

participantes que valoraran antes y después en qué medida sentían cada una de ellas en una escala del 1 (nada) a 7 (totalmente). Asimismo, las pacientes completaron el cuestionario de Slater, Usoh & Steed (SUS) y valoraron el grado en que el entorno virtual les había parecido útil y el grado en el que se habían sentido identificadas con lo que se explicaba en el entorno virtual mediante una escala numérica de 0 (nada) a 10 (totalmente).

Las pacientes también llevaron a cabo un registro diario de su nivel de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo durante las 7 semanas que duró el estudio. Dicho registro consistía en valorar en una escala Likert (0 - 10) el nivel de dolor, fatiga y estado anímico en tres momentos del día: al despertarse, al mediodía y antes de acostarse. Las puntuaciones más altas indican la presencia de un dolor y una fatiga más severos, así como un estado de ánimo más negativo.

Intervención Cognitivo-Conductual

La intervención cognitivo-conductual multicomponente se llevó a cabo en grupos de seis participantes. Cada una de las sesiones tenía una duración de dos horas y se realizaban dos sesiones de terapia semanales. Dicha intervención costaba de los siguientes componentes:

- Psicoeducación sobre el dolor crónico y la FM. Las participantes recibían información sobre el dolor y el síndrome de FM desde una perspectiva biopsicosocial, sobre los factores emocionales, cognitivos y comportamentales que afectan al dolor y sobre la adecuación de los programas cognitivo – conductuales para el tratamiento de la FM.
- Activación conductual. Además de ofrecer información sobre los patrones de actividad adecuados, se utilizó la técnica *Time Based Pacing* para programar las actividades a realizar por las pacientes. Dentro de esta programación se dedicaba al menos uno de los períodos de actividad a realizar alguna actividad agradable o significativa para la paciente.
- Restructuración cognitiva. Se entrenó a las pacientes a identificar pensamientos negativos automáticos que impedían la puesta en práctica de estrategias de afrontamiento positivas, cuestionando su ajuste a la realidad o su utilidad para afrontar la enfermedad.
- *Mindfulness*. Se dio información sobre la adecuación del uso del *mindfulness* en el tratamiento del dolor, además de entrenar a las participantes en la observación y participación en el momento presente y sin juzgar. Estas habilidades se debían aplicar durante la inducción emocional de los entornos EMMA y durante la realización de las actividades agradables programadas.

- Implementación de procedimientos de inducción de estados de ánimo mediante uso de entornos virtuales. Durante la primera de las dos sesiones semanales de terapia, se visualizaba un entorno virtual EMMA. Este sistema ha sido validado para la inducción de emociones (Baños et al., 2004, 2005). Cada uno de los entornos tenía una duración aproximada de 20 minutos y estaba compuesto por diferentes fases. En la primera de ellas se promovía la inmersión en el mundo virtual a través de indicaciones de *mindfulness*. Se proporcionaban instrucciones sobre cómo observar los diferentes elementos que ofrecen los diferentes entornos (p.ej., los sonidos del mar, las olas, las gaviotas, el amanecer en el caso del entorno virtual de la playa; o la hierba, los árboles, el canto de los pájaros, las nubes en el caso del entorno virtual del prado), de prestar atención en el momento presente y de participar en la experiencia sin hacer juicios. En una segunda fase, se llevaba a cabo la inducción de vigor y de otras emociones positivas. El contenido de la primera sesión de inducción emocional mediante el entorno EMMA incluyó una explicación sobre la necesidad de la gestión de la actividad y las instrucciones para aumentar la motivación para comenzar a realizar actividades significativas. La segunda sesión de EMMA abordó el reconocimiento y la superación de las barreras, como los pensamientos y creencias, que impiden la realización de actividades. Por último, la tercera sesión EMMA incluyó instrucciones para reconocer las fortalezas personales que podrán ser utilizadas para aumentar la motivación para llevar a cabo las actividades significativas.
- Prevención de recaídas. Durante la última sesión de tratamiento se realizó un repaso de todo lo que se había tratado, se ofreció una visión general de lo aprendido y se dedicó un tiempo a resolver las dudas y dificultades con las que se habían encontrado a la hora de llevar a cabo las nuevas estrategias de afrontamiento del dolor.

Cada una de las sesiones de la intervención cognitivo-conductual constaba de un componente educativo, programación de actividades y revisión de las tareas para casa. Asimismo, durante las primeras sesiones semanales (sesión T1, T3 y T5), además de las actividades programadas para esa sesión, se visionaban los entornos EMMA. La tabla 11 presenta el contenido de cada una de las sesiones de intervención.

Tabla 11. Contenidos de las sesiones de la intervención Cognitivo - Conductual

Sesión	Contenido
T1	Educación sobre el dolor y la FM. Introducción a la programación de actividades y al <i>mindfulness</i> + EMMA
T2	Promoción de la actividad adecuada y la planificación de actividades.
T3	Aspectos emocionales del dolor y en la FM + EMMA
T4	Aspectos cognitivos del dolor y la FM. Pensamientos y atención.
T5	Práctica en <i>mindfulness</i> + EMMA
T6	Revisión y prevención de recaídas

Nota. FM = Fibromialgia; EMMA = *Engaging Media for Mental Health Applications*

Tarea experimental y registro de la variabilidad de la tasa cardíaca

Las participantes llevaron a cabo la tarea experimental descrita en el estudio 1 y 2 de esta tesis doctoral para registrar la variabilidad de la tasa cardíaca en tres momentos durante el estudio: a) sesión inicial, b) sesión pre-tratamiento y c) sesión post-tratamiento. La tarea constaba de tres condiciones experimentales: línea base, atención al dolor y respiración pautada. En la condición de línea base, las participantes debían permanecer sentadas, relajadas y sin hablar. La condición de atención al dolor consistía en que las pacientes con FM se concentraran en el dolor que estaban sintiendo en ese momento. Durante la condición de respiración pautada, las participantes debían adaptar su ritmo de respiración al que indicaba un vídeo en el que se mostraba la silueta de una mujer espirando e inspirando. El ritmo de respiración marcado (12 respiraciones por minuto) es cercano al ritmo medio de respiración en adultos sanos (Vaschillo et al., 2006).

Cada condición experimental tenía una duración de 5 minutos y siempre iba acompañada de un registro de la actividad cardíaca y de valoraciones del dolor, la fatiga y estado de ánimo. Para ello, se colocaban los electrodos según la derivación II y se adquiría la actividad del electrocardiograma mediante un amplificador Biopac (MP35, Biopac Systems, Inc., USA) con una tasa de muestreo de 1000 Hz y un filtro pasa banda de 0.5 a 35 Hz. La señal obtenida se dividió en segmentos correspondientes a cada una de las condiciones experimentales. Dichos segmentos se analizaron para detectar los intervalos entre latidos (IBIs, *interbeat intervals*) mediante el software QRSTool (Allen et al., 2007), inspeccionando y corrigiendo manualmente los posibles errores en la detección. A partir de las series obtenidas y mediante software Kardia (Perakakis et al., 2010), se obtuvieron los índices SDNN (desviación estándar de los intervalos RR, *standard deviations of the mean RR interval*) y RMSSD (RMSSD, *root-mean*

square of the difference of successive RR intervals) en el dominio del tiempo y las potencias de las bandas de HF (alta frecuencia, *high frequency*) (0.15 - 0.4 Hz), LF (baja frecuencia, *low frequency*) (0.04 - 0.015 Hz) y VLF (muy baja frecuencia, *very low frequency*) (0.01 - 0.04 Hz.) en el dominio de la frecuencia. Todos los índices de HRV obtenidos fueron transformados a una escala logarítmica para corregir la asimetría positiva significativa que éstos presentaban.

Las valoraciones subjetivas se obtuvieron después de cada una de las condiciones experimentales mediante una escala de 0 (ningún dolor, ninguna fatiga y ánimo nada negativo) a 10 (máximo dolor imaginable, máxima fatiga imaginable, ánimo totalmente negativo).

Procedimiento

Una vez aceptada la participación en el estudio, durante la primera sesión (sesión inicial) las pacientes recibían una hoja explicativa sobre el procedimiento del estudio y un calendario de sesiones. A continuación, firmaban el consentimiento informado y realizaban una entrevista semiestructurada para evaluar las características personales y la medicación. Posteriormente, completaban la batería de medidas de autoinforme de la evaluación inicial y se llevaba a cabo el primer registro de la actividad cardíaca. Después de tres semanas, tenía lugar la sesión pre-tratamiento en la que se realizaba el segundo registro de la actividad cardíaca. El objetivo de esta sesión era comprobar si existían cambios en la HRV de las pacientes por el simple hecho del paso del tiempo. De la semana cinco a la siete, se llevó a cabo la intervención cognitivo-conductual. En la primera sesión de terapia (T1), se completaron los cuestionarios BPI, BFI y POMS. Finalmente, una semana después de finalizar la intervención se llevó a cabo la sesión post-tratamiento, en la que se completaron la batería de medidas autoinformadas (las mismas que en la sesión inicial, además de la escala de satisfacción con el tratamiento), y se registró por última vez la actividad cardíaca de las pacientes. Es importante tener en cuenta que las pacientes completaron los registros diarios de dolor, fatiga y estado de ánimo durante todo el estudio, desde la primera sesión (sesión inicial) a la última (sesión post-tratamiento). La figura 19 muestra de manera esquemática el diseño del estudio.

Análisis estadístico

Las diferencias en las puntuaciones de los cuestionarios antes y después del tratamiento se analizaron mediante un análisis de la varianza de medidas repetidas con el factor entre sujetos TRATAMIENTO (inicial y post-tratamiento). El análisis más detallado realizado sobre

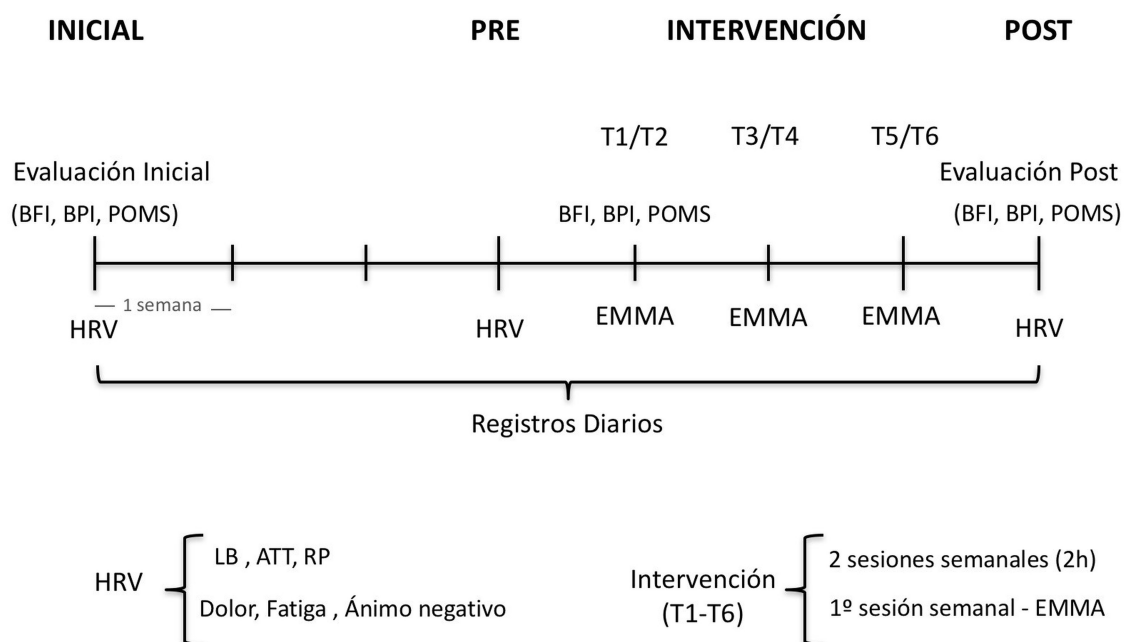


Figura 19. Esquema del diseño del estudio 4. (INICIAL = sesión inicial; PRE = sesión pre-tratamiento; T1-T6 = Sesiones de terapia, dos sesiones semanales de dos horas, durante la primera de las sesiones semanales se lleva a cabo la inducción de emociones positivas mediante los entornos virtuales EMMA; Post = Evaluación post-tratamiento; HRV = Sesiones de registro cardíaco durante tres condiciones experimentales – LB: línea base, ATT: atención al dolor y RP: respiración pautada – para obtener los índices de Variabilidad de la tasa cardíaca, se realizan durante la evaluación inicial, la sesión pre-tratamiento, al finalizar la terapia y en la evaluación post; RD = Registros diarios de dolor, fatiga y ánimo negativo: cada día por la mañana, al medio día y al acostarse).

la evaluación del dolor, fatiga y las emociones, mediante los cuestionarios BPI, BFI y POMS se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas con el factor EVOLUCIÓN (sesión inicial, T1 – al inicio de la primera sesión de terapia – y sesión post-tratamiento). Por lo que se refiere a los registros diarios, los datos se resumieron en tres períodos de tiempo: pre-tratamiento, tratamiento y post-tratamiento y se obtuvieron tres índices en cada uno de dichos períodos: media, máximo y mínimo. Para cada índice se realizó un ANOVA de medidas repetidas con el factor TIEMPO (pre-tratamiento, tratamiento y post-tratamiento). Los datos fisiológicos y las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga y estado de ánimo durante las sesiones de registro se analizaron mediante un ANOVA de medidas repetidas con los factores CONDICIÓN (línea base, atención al dolor y respiración pautada) y SESIÓN (inicial, pre-tratamiento y post-tratamiento). En último lugar, los análisis sobre los datos de valoración de los entornos EMMA se realizaron con una ANOVA de medidas repetidas con los factores SESIÓN EMMA (las tres sesiones en las que se visionaron los entornos virtuales: T1, T3 y T5) y VIDEO (antes y después del entorno EMMA). En cada uno de los ANOVAs se aplicó la corrección de Greenhouse–Geisser a los

grados de libertad. Además en todas las comparaciones de medias dos a dos *post-hoc* se aplicó el ajuste de Bonferroni para contrarrestar el problema de las comparaciones múltiples. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el software SPSS (versión 20.0).

4.4.3. RESULTADOS

Medidas de autoinforme

En la tabla 12 se muestran las características sociodemográficas, los datos sobre calidad de vida y el estado emocional de las participantes al inicio del estudio y después del tratamiento. No se hallaron diferencias significativas en el nivel de calidad de vida evaluado mediante el cuestionario de salud SF-36. El ANOVA para examinar diferencias en el estado de ánimo deprimido (BDI-II) no mostró diferencias significativas. Sin embargo, el ANOVA mostró una reducción significativa después de la intervención en la sub-escala de depresión del cuestionario POMS ($F(1, 18) = 11.8, p = .003, \eta^2_p = .397$) y en el afecto negativo de la escala PANAS ($F(1, 18) = 11.9, p = .003, \eta^2_p = .398$), así como una disminución significativa en el factor amistad del cuestionario POMS ($F(1, 18) = 6.9, p = .017, \eta^2_p = .277$). No se observaron diferencias después de la intervención en el nivel de ansiedad (rasgo o estado) medidos mediante el STAI.

Los resultados del análisis sobre cambios en las características clínicas debidas al tratamiento se muestran en la tabla 13. Los resultados del análisis del inventario WHYMPI indicaron que se produjo una mejora en la dimensión de estado de ánimo negativo ($F(1, 18) = 8.2, p = .010, \eta^2_p = .313$). Además, diferentes cuestionarios mostraron una disminución del nivel de interferencia e impacto del dolor y la fatiga. Específicamente, el cuestionario BPI indicó que el nivel de interferencia provocado por el dolor era menor una semana después del tratamiento que al inicio del estudio ($F(1, 18) = 11.3, p = .003, \eta^2_p = .387$), a pesar de que la intensidad del dolor fuera la misma. Los resultados del análisis de los datos del cuestionario BFI, apuntaron a que la intensidad de la fatiga no varió, pero sí hubo una reducción en la interferencia que provoca esta fatiga ($F(1, 18) = 4.9, p = .039, \eta^2_p = .215$). Las puntuaciones del cuestionario FIQ también indicaron una disminución del impacto de la FM después de la intervención ($F(1, 18) = 10.5, p = .005, \eta^2_p = .368$). Los análisis sobre los datos del MPQ no mostraron diferencias entre la sesión inicial y la sesión post-tratamiento ni en el número, ni en la intensidad de los adjetivos que las pacientes usan para describir su dolor.

Tabla 12. Características sociodemográficas y perfil emocional en las sesiones inicial y post-tratamiento.

	Inicial		Post-tratamiento		<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>			
Edad (años)	52.1 ± 10.7	29 – 65	-	-	-	-	-
IMC (kg/m ²)	26.3 ± 4.4	19.3 – 38.4	-	-	-	-	-
Cuestionario de salud SF-36							
Función Física	44.7 ± 22.9	10 – 90	41.3 ± 21.4	5 – 90	1.0	.331	.053
Función Social	50.0 ± 23.2	12.5 – 100	52.6 ± 28.1	0 – 100	0.3	.619	.014
Rol Físico	9.2 ± 22.4	0 – 75	19.7 ± 28.4	0 – 75	1.9	.190	.094
Rol Emocional	48.2 ± 41.2	0 – 100	45.6 ± 43.3	0 – 100	0.1	.815	.003
Vitalidad	24.5 ± 17.1	0 – 75	25.8 ± 23.2	0 – 80	0.1	.728	.007
Dolor Corporal	22.8 ± 17.9	0 – 60	20.3 ± 20.7	0 – 67.5	0.3	.567	.019
Salud Mental	36.9 ± 16.6	10 – 76.7	43.0 ± 18.4	16 – 76	4.2	.056	.189
Salud en general	31.1 ± 15.8	10 – 70	32.9 ± 16.4	10 – 70	0.2	.672	.010
Inventario de Depresión de Beck							
BDI – II	26.5 ± 12.7	2 – 47	24.0 ± 12.3	9 – 47	2.0	.170	.102
Perfil de los Estados de Ánimo							
Tensión	10.7 ± 4.5	3 – 20	8.8 ± 4.7	1 – 18	3.5	.077	.163
Depresión	15.4 ± 9.8	1 – 36	11.9 ± 8.0	3 – 31	11.8	.003**	.397
Cólera	17.2 ± 9.2	1 – 32	13.7 ± 8.4	4 – 35	4.3	.053	.192
Fatiga	16.1 ± 4.6	7 – 24	15.6 ± 4.7	8 – 24	0.1	.790	.004
Vigor	6.0 ± 1.6	3 – 10	5.4 ± 3.0	0 – 10	1.1	.315	.056
Amistad	11.0 ± 5.3	5 – 21	9.11 ± 3.8	6 – 20	6.9	.017*	.277
Escala de Afecto Positivo y Negativo							
Afecto Positivo	24.4 ± 8.8	10 – 42	24.4 ± 7.4	10 – 36	0.1	> .999	.000
Afecto Negativo	24.1 ± 7.1	10 – 39	20.3 ± 6.9	10 – 33	11.9	.003**	.398
Inventario Ansiedad Estado – Rasgo							
Estado	30.5 ± 12.5	11 – 53	28.4 ± 10.8	11 – 54	1.5	.235	.078
Rasgo	33.6 ± 11.8	12 – 53	31.5 ± 11.7	11 – 55	1.0	.342	.050

Nota. IMC = Índice de masa corporal. **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001.

Tabla 13. Características clínicas de las pacientes con fibromialgia en las sesiones inicial y post-tratamiento.

	Inicial		Post-tratamiento		<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
	<i>M</i> ± <i>DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M</i> ± <i>DE</i>	<i>Rango</i>			
Años de dolor	14.4 ± 7.4	3 – 33	-	-	-	-	-
Inventario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale							
Apoyo percibido	3.4 ± 2.1	0.0 – 6.0	3.9 ± 1.8	0.0 – 6.0	3.5	.076	.164
Estado de ánimo negativo	3.9 ± 1.0	1.8 – 5.8	3.5 ± 1.2	1.5 – 5.8	8.2	.010*	.313
Interferencia actividades sociales	3.8 ± 1.5	1.0 – 5.7	3.8 ± 1.2	2.0 – 5.7	0.1	.943	.000
Interferencia actividades diarias	4.9 ± 0.7	3.5 – 6.0	4.7 ± 1.0	1.8 – 6.0	1.1	.303	.059
Dolor	4.5 ± 1.1	2.3 – 6.0	4.3 ± 1.0	2.5 – 6.0	0.6	.434	.034
Autocontrol	3.9 ± 1.4	1.0 – 6.0	3.6 ± 1.1	1.0 – 5.0	1.6	.219	.083
Respuestas de distracción	3.3 ± 1.8	0.0 – 6.0	3.3 ± 1.4	0.2 – 5.3	0.1	.970	.000
Respuestas solícitas	2.8 ± 2.0	0.0 – 6.0	2.6 ± 1.7	0.0 – 5.4	0.3	.574	.018
Respuestas de castigo	1.4 ± 1.5	0.0 – 4.3	1.0 ± 1.4	0.0 – 4.3	1.9	.189	.094
Tareas del hogar	3.6 ± 1.4	1.3 – 5.8	3.4 ± 1.4	1.0 – 5.2	0.8	.394	.041
Actividades fuera de casa	1.8 ± 1.2	0.4 – 5.6	2.0 ± 1.3	0.0 – 4.8	0.3	.580	.017
Mantenimiento del hogar	0.7 ± 1.1	0.0 – 4.7	1.0 ± 1.3	0.0 – 5.3	0.7	.408	.038
Actividades sociales	1.7 ± 1.5	0.0 – 5.3	2.2 ± 1.7	0.3 – 5.7	3.2	.072	.150
Cuestionario Breve de Dolor							
Intensidad	6.6 ± 1.6	3.0 – 8.5	6.6 ± 1.6	3.2 – 9.3	0.1	> .999	.000
Interferencia	7.2 ± 1.9	3.9 – 9.9	6.0 ± 2.1	2.9 – 9.6	11.3	.003**	.387
Cuestionario Breve de Fatiga							
Intensidad	6.9 ± 2.0	2.3 – 9.7	6.9 ± 1.8	3.3 – 9.7	0.1	.970	.000
Interferencia	6.5 ± 2.1	1.3 – 10.0	5.6 ± 2.4	0.0 – 9.3	4.9	.039*	.215
Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia							
FIQ	65.5 ± 21.0	15.4 – 90.4	56.1 ± 14.6	24.4 – 81.4	10.5	.005**	.368
Cuestionario de Dolor de McGill							
Sensitivo (No.)	8.8 ± 2.6	4 – 12	9.3 ± 2.5	3 – 12	1.0	.335	.052
Cognitivo (No.)	1.0 ± 0.4	0 – 2	0.9 ± 0.3	0 – 1	0.2	.667	.011
Afectivo (No.)	1.7 ± 1.1	0 – 3	1.7 ± 0.9	0 – 3	0.1	> .999	.000
Mixto (No.)	2.2 ± 1.2	0 – 3	2.5 ± 1.0	0 – 3	2.1	.163	.105
Total (No.)	13.6 ± 4.5	4 – 19	14.3 ± 4.1	6 – 19	0.7	.419	.037
Sensitivo (intensidad)	23.0 ± 6.7	9 – 34	22.6 ± 7.5	6 – 35	0.1	.721	.007
Cognitivo (intensidad)	3.4 ± 1.0	0 – 4	3.0 ± 1.2	0 – 4	1.2	.286	.063
Afectivo (intensidad)	5.1 ± 2.6	0 – 9	4.1 ± 2.4	0 – 8	2.6	.125	.126
Mixto (intensidad)	6.2 ± 3.4	0 – 12	6.2 ± 3.5	0 – 11	0.1	> .999	.000
Total (intensidad)	37.6 ± 11.3	13 – 55	35.8 ± 12.5	10 – 55	0.7	.420	.037

Nota. **p* < .05; ***p* < .01; ****p* < .001.

Finalmente, el tratamiento produjo una reducción significativa en el número de quejas verbales (PBQ) después del tratamiento ($F(1, 18) = 6.0, p = .024, \eta^2_p = .251$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de cuestionarios, inventarios o escalas usadas para evaluar las actitudes y estrategias de afrontamiento del dolor (ver tabla 14).

Tabla 14. Actitudes hacia el dolor y estrategias de afrontamiento en las sesiones inicial y post-tratamiento.

	Inicial		Post-tratamiento		F	p	η^2_p
	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango			
Cuestionario de Actitudes hacia el dolor							
Control	2.0 ± 0.9	0.0 – 3.2	2.2 ± 0.8	0.0 – 3.2	1.4	.246	.074
Discapacidad	2.9 ± 0.8	1.3 – 4.0	2.6 ± 0.8	1.5 – 4.0	1.0	.342	.050
Daño – Ejercicio	1.8 ± 1.0	0.3 – 3.8	1.6 ± 1.0	0.0 – 3.3	0.7	.422	.036
Emoción	2.9 ± 0.7	1.0 – 4.0	2.9 ± 0.9	0.3 – 4.0	0.1	.760	.005
Medicación	2.6 ± 0.8	1.0 – 4.0	2.7 ± 0.6	1.3 – 3.7	0.2	.673	.010
Solicitud	2.4 ± 1.0	0.0 – 3.8	2.0 ± 0.1	0.0 – 4.0	2.9	.107	.138
Procedimientos médicos	2.6 ± 0.4	1.4 – 3.4	2.6 ± 0.7	1.4 – 4.0	0.1	.907	.001
Inventario de estrategias de afrontamiento del dolor cónico							
Protección	3.2 ± 1.6	0.2 – 6.0	3.2 ± 1.5	0.0 – 5.4	0.1	.980	.000
Descanso	4.5 ± 1.5	1.9 – 7.0	4.1 ± 1.2	1.9 – 7.0	1.6	.222	.082
Solicitar ayuda	2.8 ± 1.6	0.5 – 7.0	3.3 ± 1.3	0.8 – 5.3	0.9	.348	.049
Ejercicios y estiramientos	2.7 ± 1.7	0.0 – 5.8	2.7 ± 1.6	0.5 – 5.8	0.1	.721	.007
Relajación	2.5 ± 1.2	0.1 – 4.6	3.0 ± 1.0	0.9 – 5.0	3.1	.093	.149
Persistir en las tareas	4.6 ± 1.8	0.5 – 7.0	4.2 ± 1.9	0.5 – 7.0	0.9	.354	.048
Autoinstrucciones	3.1 ± 1.5	0.2 – 5.5	3.1 ± 2.0	0.0 – 6.4	0.5	.475	.029
Buscar apoyo social	2.7 ± 1.9	0.4 – 7.0	2.5 ± 1.8	0.0 – 7.0	0.3	.622	.014
Cuestionario de Conductas de dolor							
Quejas no verbales	10.4 ± 3.6	2 – 16	9.3 ± 4.8	1 – 18	1.9	.182	.097
Quejas verbales	5.2 ± 4.6	0 – 16	2.9 ± 2.9	0 – 12	6.0	.024*	.251
Evitación estímulos	7.4 ± 4.9	0 – 16	8.4 ± 5.2	0 – 16	2.1	.164	.105
Evitación actividades	7.8 ± 5.1	0 – 16	6.3 ± 5.1	0 – 16	3.6	.074	.167

Nota. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Evolución del dolor, la fatiga y las emociones

La tabla 15 muestra la evolución del dolor, la fatiga y las emociones (cuestionarios BPI, BFI y POMS) en tres momentos temporales: sesión inicial, antes de empezar la primera sesión de tratamiento (T1) y post-tratamiento. Los análisis solo mostraron un menor nivel de interferencia producido por el dolor (BPI) ($F(2, 36) = 5.2, p = .011, \eta^2_p = .225$). Asimismo, los análisis de los diferentes factores del cuestionario POMS revelaron diferencias en significativas

en los factores tensión ($F(2, 36) = 9.0, p = .001, \eta^2_p = .333$), depresión ($F(2, 36) = 5.2, p = .011, \eta^2_p = .244$) y amistad ($F(2, 36) = 6.4, p = .006, \eta^2_p = .262$). De manera más específica, el nivel de tensión fue inferior post-tratamiento que al inicio de este (T1) ($p = .003$), mientras que los niveles de depresión y de amistad fueron inferiores en la medidas post-tratamiento que en las medidas de la sesión inicial y en la primera sesión del tratamiento (T1) ($ps < .05$).

Tabla 15. Evolución del dolor, fatiga y emociones en la sesión inicial, la primera sesión de intervención (T1) y en la sesión post-tratamiento.

	Inicial		T1		Post-tratamiento		F	p	η^2_p
	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango	M ± DE	Rango			
Cuestionario Breve de Dolor									
Intensidad	6.6 ± 1.6	3.0 – 8.5	6.0 ± 1.7	1.5 – 8.3	6.6 ± 1.6	3.2 – 9.3	3.0	.065	.144
Interferencia	7.2 ± 1.9	3.9 – 9.9	6.7 ± 2.1	2 – 10	6.0 ± 2.1	2.9 – 9.6	5.2	.011 ^b	.225
Cuestionario Breve de Fatiga									
Intensidad	6.9 ± 2.0	2.3 – 9.7	6.8 ± 1.9	2.3 – 9.7	6.9 ± 1.8	3.3 – 9.7	0.3	.946	.002
Interferencia	6.5 ± 2.1	1.3 – 10.0	6.3 ± 1.8	2.7 – 9.5	5.6 ± 2.4	0.0 – 9.3	3.1	.057	.149
Perfil de los Estados de Ánimo									
Tensión	10.7 ± 4.5	3 – 20	13.3 ± 5.3	4 – 22	8.8 ± 4.7	1 – 18	9.0	.001 ^c	.333
Depresión	15.4 ± 9.8	1 – 36	16.1 ± 8.6	1 – 32	11.9 ± 8.0	3 – 31	5.8	.011 ^{b,c}	.244
Cólera	17.2 ± 9.2	1 – 32	17.3 ± 9.6	2 – 32	13.7 ± 8.4	4 – 35	2.5	.108	.120
Fatiga	16.1 ± 4.6	7 – 24	16.3 ± 4.5	7 – 23	15.6 ± 4.7	8 – 24	0.1	.843	.007
Vigor	6.0 ± 1.6	3 – 10	6.1 ± 2.4	2 – 12	5.4 ± 3.0	0 – 10	0.5	.521	.030
Amistad	11.0 ± 5.3	5 – 21	12.4 ± 4.3	5 – 21	9.1 ± 3.8	6 – 20	6.4	.006 ^{b,c}	.262

Nota. a = Diferencias entre sesiones Inicial y T1; b = Diferencias entre sesiones Inicial y Post-tratamiento; c = Diferencias entre sesiones T1 – Post-tratamiento.

Registros diarios

La tabla 16 muestra los resultados de los análisis de los registros diarios en los tres momentos temporales estudiados: pre-tratamiento, tratamiento y post-tratamiento. Por lo que se refiere a las valoraciones del nivel de dolor, los análisis estadísticos mostraron que no existieron diferencias en el valor medio de intensidad de dolor durante los tres periodos registrados. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas debidas al efecto principal TIEMPO en los valores máximos ($F(2, 36) = 5.3, p = .010, \eta^2_p = .228$) y mínimos de dolor ($F(2, 36) = 10.5, p = .001, \eta^2_p = .368$). Específicamente, los valores máximos de dolor fueron menores en el período post-tratamiento que en los períodos pre-tratamiento ($p = .041$) y durante el mismo ($p = .047$). Las valoraciones mínimas de dolor incrementaron respecto del período pre-tratamiento, siendo más altas durante el tratamiento ($p = .022$) y en el período post-tratamiento ($p = .004$).

Los resultados sobre las valoraciones del nivel de fatiga indicaron que solo las valoraciones máximas de fatiga sufrieron cambios en los diferentes períodos de tiempo analizados ($F(2, 36) = 9.5, p = .001, \eta^2_p = .345$). Así, los valores máximos de intensidad de fatiga fueron menores durante el tratamiento ($p = .022$) y post-tratamiento ($p = .005$) al compararlos con los mostrados en el período pre-tratamiento. Ni los niveles medios ni los niveles mínimos de fatiga mostraron diferencias significativas.

Los resultados de los análisis de las valoraciones sobre el estado de ánimo negativo indicaron un efecto principal de TIEMPO en los valores máximos ($F(2, 36) = 4.5, p = .027, \eta^2_p = .200$), siendo menores en el período post-tratamiento que durante el mismo ($p = .044$). Los valores medios y mínimos de estado de ánimo negativo, no sufrieron cambios durante el tratamiento o después de éste.

Tabla 16. Resumen de las puntuaciones obtenidas en los registros diarios

	Pre-tratamiento		Tratamiento		Post-tratamiento		<i>F</i>	<i>p</i>	η^2_p
	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>			
Dolor									
Media	7.0 ± 1.3	3.3 – 8.6	6.9 ± 1.5	2.4 – 9.0	6.9 ± 1.5	3.1 – 9.2	0.2	.768	.013
Máx.	9.0 ± 1.3	6.0 – 10.0	9.0 ± 1.4	5.0 – 10.0	8.5 ± 1.6	5.0 – 10.0	5.3	.010 ^{b,c}	.228
Min.	4.3 ± 2.1	0.0 – 7.0	5.2 ± 2.0	0.0 – 8.0	6.0 ± 1.5	2.0 – 8.0	10.5	.001 ^{a,b}	.368
Fatiga									
Media	6.2 ± 1.4	3.4 – 8.4	5.9 ± 2.0	1.6 – 8.9	5.9 ± 2.0	2.4 – 9.1	1.7	.195	.087
Máx.	8.7 ± 1.3	6.0 – 10.0	8.2 ± 1.7	4.0 – 10.0	7.8 ± 1.9	3.0 – 10.0	9.5	.001 ^{a,b}	.345
Min.	3.5 ± 1.9	0.0 – 6.0	3.7 ± 2.3	0.0 – 7.0	4.4 ± 2.5	0.0 – 8.0	2.1	.140	.104
Ánimo Negativo									
Media	6.2 ± 1.8	3.8 – 9.9	5.7 ± 1.9	3.1 – 9.8	6.0 ± 1.9	3.5 – 10.0	2.8	.114	.117
Máx.	8.2 ± 2.1	4.0 – 10.0	8.1 ± 1.7	5.0 – 10.0	7.4 ± 2.0	4.0 – 10.0	1.7	.027 ^c	.200
Min.	3.9 ± 2.0	2.0 – 8.0	3.3 ± 2.3	0.0 – 9.0	4.1 ± 2.4	1.0 – 10.0	4.5	.166	.096

Nota. a = Diferencias entre Pre-tratamiento y Tratamiento; b = Diferencias entre Pre-tratamiento y Post-tratamiento; c = Diferencias entre Tratamiento y Post-tratamiento.

Variabilidad de la tasa cardíaca y valoraciones subjetivas durante los registros cardíacos

La figura 20 es una representación de los resultados del análisis de los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio del tiempo en las tres sesiones de registro realizadas (sesión inicial, pre-tratamiento, y post-tratamiento). El ANOVA para el índice SDNN indicó que ni el efecto principal SESIÓN, ni la interacción SESIÓN x CONDICIÓN fueron significativos. Sin embargo, el efecto principal CONDICIÓN sí resultó ser significativo ($F(2, 36) = 3.6, p = .048, \eta^2_p$

= .165) apuntando a que, en general, durante la respiración pautada ($M = 3.0$, $DE = 0.4$) las pacientes mostraron mayor SDNN que durante el período de reposo ($M = 3.2$, $DE = 0.4$; $p = .047$).

En el caso del índice RMSSD, se obtuvo una diferencia significativa debida al efecto principal SESIÓN ($F(2, 36) = 6.4$, $p = .008$, $\eta^2_p = .262$). La comparación de medias por pares reveló que las pacientes mostraron un menor valor de RMSSD durante la sesión de pre-tratamiento que durante la sesión de registro post-tratamiento ($p = .014$). Ni el efecto CONDICIÓN, ni la interacción SESIÓN x CONDICIÓN fueron significativos.

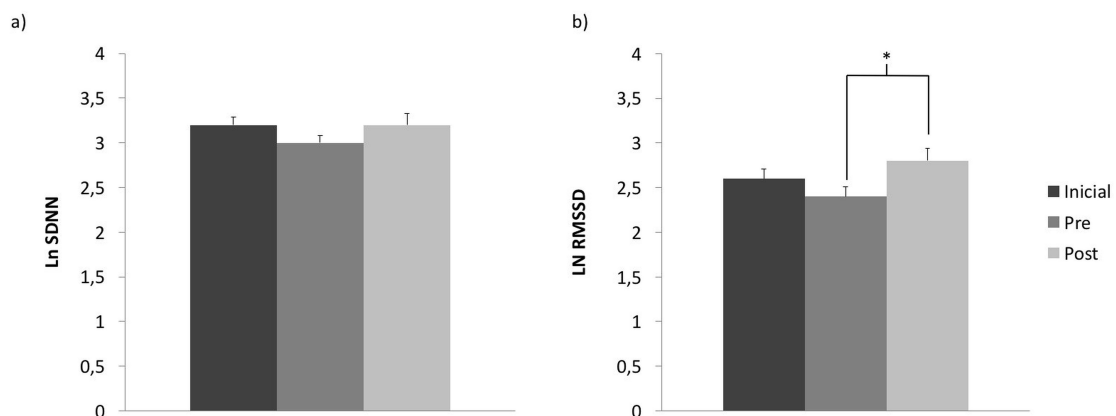


Figura 20. Medias y errores estándar de los índices de HRV en el dominio del tiempo: (a) desviación estándar de los intervalos RR (SDNN); (b) media cuadrática de los intervalos RR sucesivos (RMSSD) durante cada uno de los registros cardíacos realizados (Inicial = Sesión Inicial; PRE = Sesión pre-tratamiento; POST= Post-tratamiento). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Los resultados de los índices de variabilidad de la tasa cardíaca en el dominio de la frecuencia están representados en la figura 21. El ANOVA de la potencia de la banda de alta frecuencia mostró un efecto principal SESIÓN significativo ($F(2, 36) = 5.1$, $p = .014$, $\eta^2_p = .221$), indicando un aumento de la potencia de la banda HF en el registro post-tratamiento ($p = .029$) en comparación con el obtenido durante el registro de pre-tratamiento. No se encontraron otros efectos ni interacciones significativas para el índice HF.

Por otra parte, el ANOVA para el índice de baja frecuencia mostró un efecto significativo de SESIÓN ($F(2, 36) = 6.9$, $p = .006$, $\eta^2_p = .276$). Los contrastes *post-hoc* revelaron que la potencia para la banda LF durante la sesión de pre-tratamiento fue más baja que durante la sesión inicial ($p = .004$) y la sesión post-tratamiento ($p = .014$). Los efectos debidos a CONDICIÓN o SESIÓN x CONDICIÓN no fueron significativos.

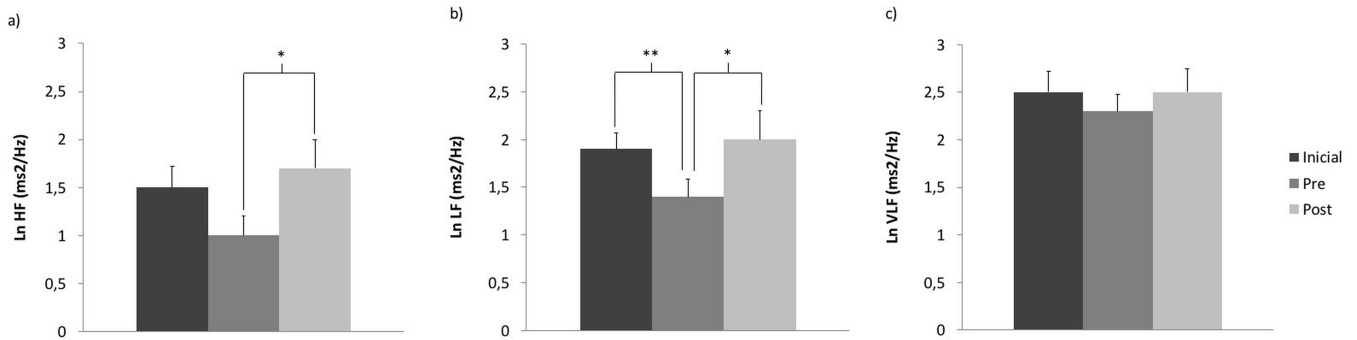


Figura 21. Medias y errores estándar de los índices de HRV en el dominio de la frecuencia: (a) alta frecuencia (HF), (b) baja frecuencia (LF) y (c) muy baja frecuencia (VLF) durante cada uno de los registros cardíacos realizados (Inicial = Sesión inicial; PRE = Sesión pre-tratamiento; Post = Sesión post-tratamiento). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

El ANOVA de la potencia de la banda de muy baja frecuencia indicó que no existían diferencias significativas debido a los efectos de SESIÓN, CONDICIÓN o la interacción SESIÓN x CONDICIÓN.

Tabla 17. Valoraciones subjetivas de dolor, fatiga ánimo negativo después de cada uno de los registros cardíacos realizados y cada una de las condiciones experimentales.

	Inicial		Pre-tratamiento		Post-tratamiento	
	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>
Dolor						
LB	5.9 ± 2.3	0.0 – 10.0	6.6 ± 2.3	1.0 – 10.0	6.0 ± 2.5	0.0 – 10.0
ATT	6.6 ± 2.5	0.0 – 10.0	7.4 ± 2.2	2.0 – 10.0	6.9 ± 2.3	0.0 – 10.0
RP	6.3 ± 2.3	0.0 – 9.0	7.1 ± 2.4	1.0 – 10.0	6.6 ± 2.2	2.0 – 10.0
Fatiga						
LB	6.0 ± 2.4	0.0 – 10.0	5.6 ± 2.9	0.0 – 10.0	4.5 ± 3.2	0.0 – 9.0
ATT	6.4 ± 2.4	0.0 – 10.0	6.2 ± 2.6	0.0 – 10.0	5.5 ± 3.1	0.0 – 10.0
RP	6.3 ± 2.2	0.0 – 10.0	6.0 ± 2.6	0.0 – 10.0	5.1 ± 3.3	0.0 – 10.0
Ánimo Negativo						
LB	6.7 ± 2.6	2.0 – 10.0	6.4 ± 2.3	2.0 – 10.0	5.3 ± 2.3	1.0 – 10.0
ATT	6.7 ± 2.5	2.0 – 10.0	6.6 ± 2.2	2.0 – 10.0	5.7 ± 2.2	2.0 – 10.0
RP	6.5 ± 2.4	2.0 – 10.0	6.5 ± 2.2	2.0 – 10.0	5.5 ± 2.1	2.0 – 10.0

Nota. LB = Línea base; ATT = Atención al dolor; RP = Respiración pausada.

La tabla 17 presenta las valoraciones de dolor, fatiga y estado de ánimo después de cada condición experimental durante las sesiones de registro cardíaco. El efecto principal de SESIÓN no resultó significativo para ninguna de las valoraciones subjetivas. El efecto principal CONDICIÓN fue significativo para las valoraciones de dolor ($F(2, 36) = 8.1, p = .003, \eta^2_p = .312$) y fatiga ($F(2, 36) = 3.6, p = .037, \eta^2_p = .169$). Los contrastes por pares indicaron que el nivel de

dolor después del registro de línea base fue menor que después de prestar atención al dolor ($p = .015$) y después de la respiración pautada ($p = .026$). En el caso de la fatiga, los contrastes de medias solo indicaron una tendencia hacia la significación ($p = .057$), mostrando un ligero aumento de la fatiga al prestar atención al dolor en comparación con la línea base. La interacción SESIÓN x CONDICIÓN no fue significativa para las valoraciones de dolor o fatiga. En referencia al estado de ánimo negativo, no se encontraron diferencias significativas debidas a los efectos de SESIÓN, CONDICIÓN o SESIÓN x CONDICIÓN.

Análisis de los Entornos EMMA

Los resultados de las valoraciones de dolor, fatiga y ánimo, así como de los diferentes estados emocionales, antes y después del entorno EMMA están representados en las figuras 22 y 23.

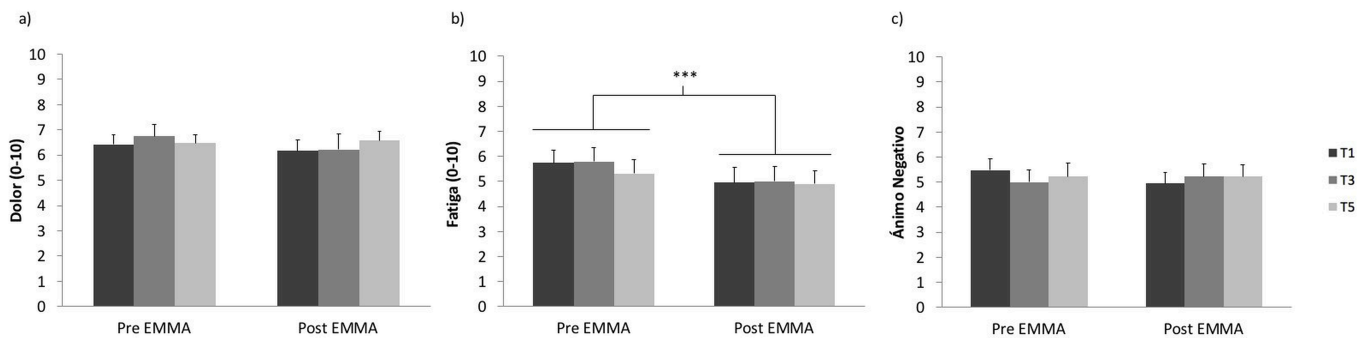


Figura 22. Medias y errores estándar de las valoraciones subjetivas de (a) dolor, (b) fatiga y (c) ánimo negativo antes y después de cada una de las sesiones en que se visualizaron los entornos EMMA (T1, T3, T5= Sesiones de tratamiento 1, 3 y 5). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

El análisis sobre las valoraciones de dolor indicó que ni el efecto VIDEO, ni SESIÓN EMMA, ni la interacción SESIÓN EMMA X VIDEO fueron significativos. El ANOVA de las valoraciones de fatiga mostró un efecto de VIDEO significativo ($F(1, 18) = 19.0, p > .001, \eta^2_p = .514$), siendo menor la fatiga después de la visualización del entorno EMMA. Ni el factor SESIÓN EMMA, ni la interacción SESIÓN EMMA x VIDEO fueron significativos. El ANOVA para las valoraciones subjetivas sobre el estado de ánimo no mostró diferencias significativas debidas a los efectos de VIDEO, SESIÓN EMMA o SESIÓN EMMA x VIDEO.

Los análisis estadísticos realizados sobre las valoraciones de las diferentes emociones inducidas indicaron que algunas de ellas presentaron diferencias entre antes y después de la visualización de los entornos EMMA. Específicamente, los niveles de tristeza ($F(1, 18) = 8.0, p = .011, \eta^2_p = .308$) y ansiedad ($F(1, 18) = 9.0, p = .008, \eta^2_p = .334$) autoinformados fueron más

bajos después de la presentación del video. Las pacientes con FM también se sintieron más relajadas ($F(1, 18) = 5.0, p = .038, \eta^2_p = .219$) después de haber visto el entorno EMMA. No se encontraron más efectos principales ni interacciones significativos para dichas variables.

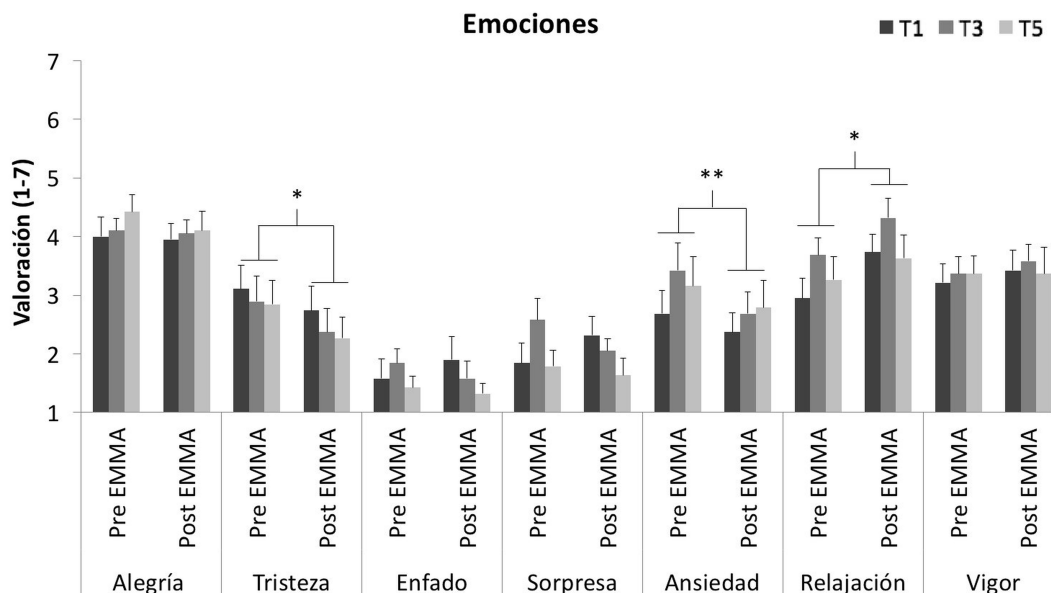


Figura 23. Medias y errores estándar de las valoraciones de cada una de las emociones evaluadas antes y después de la visualización de los entornos EMMA (T1, T3, T5= Sesiones de tratamiento 1, 3 y 5). * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Las valoraciones de presencia en el entorno virtual medidas mediante el SUS, las valoraciones de identificación y de utilidad de los entornos EMMA fueron equivalentes en cada una de las sesiones EMMA (ver tabla 18).

Tabla 18. Evaluación de Entornos EMMA

	Post – EMMA	
	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>
Slater – Usoh – Steed Questionnaire (3-21)		
SUS total	12.8 ± 4.1	6.0 – 19.7
Valoración EMMA (0-10)		
Identificación	6.5 ± 1.5	3.3 – 8.7
Utilidad	7.3 ± 1.6	3.3 – 9.7

Satisfacción con el tratamiento

La tabla 19 muestra las valoraciones medias de satisfacción con el tratamiento. Las pacientes que participaron en el estudio mostraron una satisfacción moderada con el tratamiento, les

pareció lógico, útil y poco aversivo, incluso lo recomendarían a otras personas conocidas con la misma problemática.

Tabla 19. Satisfacción con el tratamiento

	Post-tratamiento	
	<i>M ± DE</i>	<i>Rango</i>
Evaluación de la satisfacción con el tratamiento (0-10)		
Lógico	8.0 ± 1.8	3 – 10
Satisfacción	8.3 ± 1.6	4 – 10
Recomendar a un conocido	8.8 ± 1.5	4 – 10
Utilidad Psicológica	8.3 ± 1.5	4 – 10
Utilidad en general	8.0 ± 1.3	6 – 10
Aversivo	0.4 ± 1.0	0 – 3

4.4.4. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue analizar los cambios producidos por una intervención cognitivo-conductual multicomponente para pacientes con fibromialgia, tanto en medidas autoinformadas como en variables psicofisiológicas. Los resultados indicaron que una semana después de la intervención, las pacientes con fibromialgia mostraron una mejora estadísticamente significativa en su estado de ánimo, interferencia del dolor y de la fatiga en su vida diaria, así como una reducción en el número de quejas sobre su dolor en comparación con el inicio del estudio. Asimismo, se incrementó la variabilidad de la tasa cardíaca después del tratamiento con respecto a la sesión pre-tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias importantes en la intensidad de dolor y fatiga.

Los resultados del presente estudio indicaron la existencia de un aumento en la variabilidad de la tasa cardíaca desde la sesión de pre-tratamiento a la sesión post-tratamiento, sugiriendo una mejora en la adaptación a la enfermedad. Considerando la baja variabilidad de la tasa cardíaca que presentan los pacientes con fibromialgia como un reflejo de la capacidad del dolor de actuar como un estresor (Meeus et al., 2013), es lógico pensar que la disminución del impacto que la enfermedad tiene en la vida del paciente deba ir acompañada de un aumento en la variabilidad de la tasa cardíaca. El hecho de que la no-intervención (lista de espera de 3 semanas) no produjera cambios en la variabilidad de la tasa cardíaca o, como máximo, una reducción en la potencia de la banda de baja frecuencia refuerza la idea de que la intervención cognitivo-conductual fue eficaz para mejorar la variabilidad de la tasa cardíaca. Además, estos hallazgos concuerdan con los resultados de investigaciones previas que han evaluado la

capacidad del entrenamiento con biofeedback de la variabilidad de la tasa cardíaca para mejorar la sintomatología en pacientes con fibromialgia. Así, diversos estudios han puesto de manifiesto mejoras en el dolor, el estado de ánimo, la fatiga, la calidad de sueño y en el funcionamiento de pacientes con fibromialgia mediante el entrenamiento en biofeedback para incrementar la variabilidad de la tasa cardíaca (Hassett et al., 2007; Schmidt, Joyner, Tonyan, Reid, & Hooten, 2012).

En referencia a las medidas autoinformadas, podemos considerar que la intervención ha mostrado eficacia a la hora de mejorar el estado anímico de las pacientes con fibromialgia. Uno de los objetivos de la intervención cognitiva conductual para el dolor crónico es disminuir las emociones negativas que son resultado de conductas y pensamientos disfuncionales (Thieme & Gracely, 2009; Thieme & Turk, 2012) a través de las técnicas cognitivas y de activación conductual (Lami et al., 2013). De manera más específica, la activación conductual ha demostrado mejorar el estado de ánimo de manera directa a través del aumento del número de conductas realizadas por el paciente que le ponen en contacto con los reforzadores del ambiente (Hopko et al., 2003). Además, cuando las actividades programadas son significativas para el paciente, se consigue una mejora del sentimiento de control sobre el dolor, lo que aumenta la autoeficacia y, a su vez, el estado de ánimo (Williams, 2003). Los hallazgos de este estudio son coherentes con lo expuesto, ya que el aumento en la actividad ha ido acompañado de una disminución del estado de ánimo negativo. No obstante, esa mejora del estado de ánimo no parece afectar a la sintomatología depresiva. En este sentido, los resultados del presente estudio no consiguen replicar los estudios anteriores en los que se obtuvo una disminución de la sintomatología depresiva mediante una intervención muy similar (Botella et al., 2013; García-Palacios et al., 2015). Una posible explicación para esta discordancia podría residir en el hecho de que en los trabajos citados ninguna de las pacientes informó de niveles altos de sintomatología depresiva, ni cumplían con los criterios para trastorno depresivo. Sin embargo, en nuestro caso, catorce de las diecinueve participantes (73.7%) obtuvieron una puntuación superior a 19 en el BDI-II durante la evaluación inicial. Así, puede que el hecho de que las pacientes presenten mayor sintomatología depresiva haya influido negativamente en la capacidad para llevar a cabo los cambios propuestos en la intervención. Algunos autores indican que, además de la sintomatología propia de la FM, el bajo estado de ánimo se interpone en la voluntad de llevar a cabo actividades, ocasionando a su vez una baja motivación y sensación de baja autoeficacia (García-Palacios et al., 2015; Herrero et al., 2014), generando un círculo vicioso difícil de romper. En la misma dirección apunta el hecho de que la intervención no haya generado cambios en las valoraciones medias

de estado de ánimo negativo autoinformado en los registros diarios, pero sí en las valoraciones máximas. De esta manera parece que la intervención sí es capaz de mejorar el estado de ánimo en pacientes con fibromialgia, aunque con algunas limitaciones.

Por el contrario, el tratamiento no produjo efectos significativos sobre la intensidad de dolor y fatiga recogidos mediante el WHMPI, BPI, BFI y McGill, ni los registros diarios del nivel de dolor y de fatiga. Bennett & Nelson (2006) sugirieron que la terapia cognitivo-conductual parece no disminuir el nivel de dolor en pacientes con fibromialgia y que su utilidad podría residir en la mejora de otro tipo de sintomatología. Sin embargo, Thieme & Gracely (2009) indicaron, en una revisión de 14 ensayos clínicos basados en terapia cognitivo-conductual, que el 50% informaban de cambios en el nivel de dolor a largo plazo, el 21.4% comunican cambios a corto plazo y el 28.6% no advirtieron cambios. Los autores afirmaron que la heterogeneidad en dichos resultados podría estar causada por la duración del tratamiento. Los estudios que mostraban cambios a largo plazo en la intensidad de dolor presentaban un mayor número de horas (una media de 23 horas de tratamiento) en comparación con aquellos que no mostraron cambios en la intensidad de dolor (una media de 9 horas de tratamiento) (Thieme & Gracely, 2009). A las mismas conclusiones llegaron Glombiewski y colaboradores (2010) indicando que la duración de la intervención era uno de los moderadores de la eficacia de la terapia cognitivo-conductual. En este sentido, parece que las 12 horas de sesiones de la presente intervención no fueron suficientes para producir cambios en las valoraciones sobre intensidad de la fatiga y el dolor máximas. Por otra parte, las puntuaciones mínimas de dolor en los registros diarios se incrementaron durante la intervención y en la semana posterior a ésta. Este incremento puede ser debido a que las pacientes durante estos periodos han aumentado la actividad y debido a la debilidad muscular relacionada con la inactividad anterior esto les genere un incremento inicial de dolor que se irá reduciendo con la actividad continua.

A pesar de que no se encontraron grandes cambios en el nivel de dolor y fatiga, la interferencia que éstas causan en la vida de las pacientes resultó ser menor después de la intervención. El impacto de la fibromialgia también disminuyó en la evaluación post-tratamiento. Estos resultados son coherentes con los obtenidos anteriormente mediante intervenciones similares, las cuales indicaron también una mejora en el impacto de la fibromialgia en la vida de las pacientes en la evaluación post-tratamiento y en el seguimiento (Botella et al., 2013; García-Palacios et al., 2015). De este modo, parece que la intervención cognitivo-conductual llevada a cabo en este estudio pudo ser efectiva para producir una reducción en el impacto de la fibromialgia en la vida del paciente y una mejora del estado de ánimo.

Los resultados indicaron que las participantes redujeron el número de quejas verbales después de la intervención. Sin embargo, la intervención terapéutica no fue capaz de producir cambios evidentes en las actitudes hacia el dolor ni en las estrategias de afrontamiento. Para poder explicar este fenómeno, cabe tener en cuenta que las pacientes llevan muchos años con dolor (una media de 14.4 años) y es posible que durante este tiempo hayan aprendido a aplicar estrategias de afrontamiento inadecuadas y que éstas estén muy bien establecidas dentro de su repertorio conductual (Botella et al., 2013). Williams (2003) advirtió que enseñar habilidades de afrontamiento solo es primer paso en la aplicación exitosa de la intervención cognitivo - conductual. Éstas no solo tienen que ser enseñadas y aprendidas, sino que deben practicarse e incorporarse en el día a día de las pacientes. Es por esta razón que inmediatamente después del aprendizaje de las estrategias de afrontamiento positivas solo pueden esperarse pequeños cambios. Para producirse cambios sostenidos en el comportamiento se necesitan entre tres y seis meses en los que dichas estrategias se apliquen en la vida diaria, así como incorporar recordatorios y refuerzos en el plan de tratamiento (Williams, 2003).

Las tecnologías de la información y comunicación, especialmente la realidad virtual, ofrecen diferentes métodos para ayudar a aumentar la eficacia de algunos componentes de la terapia (Botella et al., 2013; Herrero et al., 2014). Keefe y colaboradores (2013) informaron de las ventajas de la integración de la realidad virtual en las intervenciones psicológicas para el dolor. Según estos autores, esta tecnología ofrece la posibilidad de estandarizar la presentación de las indicaciones terapéuticas, además de mostrarse un medio útil para practicar nuevas estrategias de afrontamiento en un entorno protegido y aumentar la motivación para la práctica de dichas estrategias en el entorno natural. El entorno virtual EMMA utilizado en este estudio fue diseñado como apoyo al componente de activación conductual y tiene el objetivo de fomentar las emociones positivas, la motivación y la autoeficacia para que sea más probable y fácil realizar las actividades programadas para las pacientes (García-Palacios et al., 2015). Los hallazgos de este estudio han indicado que la fatiga disminuyó después del entorno EMMA. Al mismo tiempo, las pacientes indicaron sentirse menos tristes, menos ansiosas y más relajadas al finalizar la proyección del entorno virtual. Además, las pacientes evaluaron con un nivel moderado de satisfacción y utilidad el entorno EMMA. Herrero y colaboradores (2014) informaron de resultados similares al analizar las opiniones, la aceptación y la eficacia de los mismos entornos EMMA en un grupo de pacientes de fibromialgia. De este modo, la realidad virtual y, específicamente, el entorno EMMA parece ser un buen complemento para la

intervención cognitivo-conductual aplicada, teniendo efectos positivos sobre las pacientes y un buen grado de aceptación.

Asimismo, es importante tener en cuenta que la intervención cognitivo-conductual llevada a cabo fue valorada positivamente por las participantes. Las pacientes mostraron una satisfacción moderada con la, encontraron el tratamiento lógico y útil e, incluso, lo recomendarían a otras personas conocidas con la misma problemática. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones evidentes que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados. La primera de ellas es el número limitado de pacientes que han participado. En este sentido, cabe destacar que solo un 33.3% de las participantes que acudieron a la primera sesión inicial acudieron regularmente al tratamiento y pudieron ser incluidas en el análisis estadístico. Por otra parte, la falta de evaluaciones de seguimiento y de un grupo control limitan las conclusiones que se puedan extraer de este trabajo, que en cualquier caso tiene un carácter piloto. Por otra parte, la sintomatología (dolor y fatiga) solo se evaluó mediante instrumentos autoinformados. La utilización de técnicas más objetivas como cambios en los umbrales de dolor o cambios en la fatiga mediante el test de los 6 minutos podrían haber aportado información adicional relevante. Finalmente la evidencia sugiere que las perspectivas multidisciplinares parecen ser más efectivas que las terapias simples (Botella et al., 2013; Glombiewski et al., 2010; Herrero et al., 2014; Lami et al., 2013; Thieme et al., 2006; Williams, 2003) por lo que posiblemente se consigan mejores resultados incorporando terapia física y farmacológica, a la vez que se tienen en cuenta las circunstancias específicas de los pacientes (Lami et al., 2013; Thieme & Turk, 2012; Williams, 2003).

Con todo ello, se puede concluir que la intervención cognitivo-conductual llevada a cabo en este estudio parece ser eficaz para aumentar la variabilidad de la tasa cardíaca y mejorar el estado de ánimo de las pacientes, así como el impacto de la enfermedad en el día a día. No obstante, no se encontraron diferencias en la intensidad de dolor y fatiga, así como en las estrategias de afrontamiento. Todo ello sugiere que es preciso seguir investigando cuál es la mejor estrategia de intervención psicológica en la fibromialgia, así como también qué componentes de la intervención cognitivo-conductual pueden mejorar la capacidad de adaptación del sistema nervioso autónomo en las pacientes con fibromialgia.

5. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES

5.1. DISCUSIÓN GENERAL

A lo largo de los diferentes estudios que componen esta tesis se ha intentado dar respuesta a algunas cuestiones relacionadas con las características del sistema de defensa de las pacientes con fibromialgia. Para ello, se han registrado y analizado diferentes respuestas fisiológicas en diversas condiciones de laboratorio y se han estudiado los cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo después de una intervención cognitivo-conductual. La hipótesis general que guio este trabajo fue que las pacientes con fibromialgia presentarían alteraciones en la respuesta del sistema defensivo, tanto a nivel somático, como a nivel autónomo y a nivel central.

El primer objetivo de este trabajo era investigar las características de la respuesta del sistema nervioso autónomo a través de diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fibromialgia, pacientes con dolor crónico y voluntarias sanas. La literatura previa ha sugerido que el sistema nervioso autónomo podría estar involucrado en el desarrollo y el mantenimiento del dolor crónico (Hallman et al., 2014; Martínez-Lavín, 2007, 2012; Meeus et al., 2013; Passatore & Roatta, 2006). De hecho, algunos modelos explicativos del dolor crónico músculo-esquelético han apuntado a la intervención de éste sistema en el mantenimiento del dolor regional y generalizado (Hallman et al., 2014; Martínez-Lavín, 2007; Passatore & Roatta, 2006). Síntomas tales como la rigidez o el dolor después de un esfuerzo, que no han podido ser explicados completamente según la hipótesis de alteraciones en el procesamiento central del dolor, se han atribuido a la disfunción del sistema nervioso autónomo (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). A lo largo de los diferentes estudios que componen esta tesis se ha confirmado la existencia de alteraciones en la actividad del sistema nervioso autónomo, mediante diferentes índices de variabilidad cardíaca, en las pacientes con dolor crónico. Específicamente, los resultados obtenidos muestran que la reducción en la variabilidad de la tasa cardíaca en las pacientes con fibromialgia aparece en múltiples situaciones y condiciones experimentales: reposo, durante respiración pautada, prestando atención al dolor y durante la inducción de emociones mediante entornos virtuales. De este modo, las pacientes con fibromialgia han presentado una reducción generalizada de la variabilidad de la tasa cardíaca en comparación con las personas sanas, indicando un desajuste en la actividad del sistema nervioso autónomo (disminución de la actividad parasimpática). Estos hallazgos confirman los resultados de investigaciones previas que habían reportado una reducción en los diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con

fibromialgia, tanto en registros ambulatorios de 24 horas (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavín et al., 1998) como en registros en laboratorio (Cohen et al., 2000; Kulshreshtha et al., 2012; Reyes del Paso et al., 2011, 2010).

Sin embargo, la reducción en la variabilidad de la tasa cardíaca en las pacientes con dolor crónico de espalda no ha sido tan clara. En los dos primeros estudios que componen esta tesis, se ha podido comprobar como las pacientes con dolor crónico de espalda han exhibido un nivel de variabilidad de la tasa cardíaca semejante al mostrado por las pacientes con fibromialgia. Sin embargo, cuando se tomaban diferentes medidas a lo largo del tiempo, la variabilidad de la tasa cardíaca de las pacientes con dolor crónico de espalda se asemejó también a la mostrada por las voluntarias sanas. La literatura previa al respecto tampoco ha obtenido resultados concluyentes. Mientras algunos trabajos han indicado que existe una reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor músculo-esquelético (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Kalezic et al., 2007), otros estudios han apuntado a que no existen diferencias a nivel de variabilidad de la tasa cardíaca entre estos pacientes y voluntarios sanos (De Kooning et al., 2013; Koenig et al., 2015).

En síntesis, los resultados de los estudios de esta tesis confirman la reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con fibromialgia, mientras que las pacientes con dolor crónico de espalda parecen ocupar una posición intermedia entre los dos otros grupos estudiados (pacientes con fibromialgia y voluntarias sanas). Estas alteraciones en la respuesta del sistema nervioso autónomo pueden estar reflejando un mecanismo de mantenimiento del dolor. Éste estaría relacionado con un desajuste entre la activación de las ramas simpática y parasimpática, pudiendo quedar el sistema nervioso autónomo bajo dominio simpático. De hecho, una excesiva actividad del sistema nervioso simpático se ha relacionado anteriormente con el dolor crónico y la alodinia (Blumberg et al., 1997; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000). Sin embargo, la escasez de estudios de comparación entre diferentes trastornos de dolor crónico y los resultados no concluyentes sobre el nivel de variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor crónico de espalda, hacen que sea necesario seguir investigando sobre las características definitorias de la respuesta del sistema nervioso autónomo en pacientes de diferentes trastornos de dolor crónico.

El segundo objetivo de este trabajo de tesis doctoral ha sido analizar la estabilidad de la variabilidad de la tasa cardíaca a lo largo de cuatro semanas. Los hallazgos del estudio 2 permitieron confirmar que las pacientes con fibromialgia exhibían menor variabilidad de la tasa cardíaca que las voluntarias sanas en todas las sesiones analizadas. Por otro lado, las

pacientes con fibromialgia mostraban una disminución de la potencia de baja frecuencia en las dos últimas en comparación con la primera sesión. Esta disminución no se relacionó con la valoración subjetiva del dolor, fatiga o estado de ánimo.

Por otra parte, el sistema nervioso autónomo se ha mostrado un elemento clave en la respuesta al estrés y en la percepción del dolor (Hallman et al., 2014). La reactividad fisiológica ante un estímulo doloroso se ha asociado con el ajuste entre las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo reflejando la respuesta de adaptación a este estímulo (Cortelli & Pierangeli, 2003; Tousignant-Laflamme et al., 2005). La falta de equilibrio entre la actividad de las dos ramas del sistema nervioso autónomo se ha asociado a una pobre capacidad de adaptación y un incremento de la sensibilidad al dolor a nivel periférico y central (Hallman et al., 2014). Los estresores mentales y el dolor provocan cambios en la actividad cardíaca mediante una activación del sistema nervioso simpático y también un decremento de la actividad vagal (Terkelsen, Mølgaard, Hansen, Andersen, & Jensen, 2005). Además, la reactividad de la tasa cardíaca a los estresores mentales correlaciona de manera inversa con el dolor, mostrando así la influencia que ejerce tanto los estresores externos como el dolor sobre el sistema nervioso autónomo (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Martínez-Lavín & Vargas, 2009; Nielsen & Henriksson, 2007). Para poder estudiar estas relaciones, algunos autores han avalado el uso de la variabilidad de la tasa cardíaca como método de estudio del sistema nervioso autónomo en situaciones de estrés, considerando la variabilidad de la tasa cardíaca como un marcador de la capacidad adaptativa a los estresores (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Negrão et al., 2000; Staud, 2008). El estudio 1 mostró que cuando se indicó a las participantes que focalizaran su atención en el dolor (real o recordado), las pacientes con fibromialgia, con dolor crónico de espalda y las voluntarias sanas exhibieron valores similares de variabilidad de la tasa cardíaca. Sin embargo, las pacientes con fibromialgia presentaron una alteración significativa en el ajuste cardiovascular ante este tipo de estrés agudo. Específicamente, mostraron un aumento de la SDNN cuando estaban centrando la atención en el dolor con respecto a línea base. Nuevamente, estos resultados apoyan la evidencia de estudios anteriores, indicando la existencia de alteraciones en la reactividad del sistema nervioso autónomo ante los estresores en pacientes con fibromialgia (Reyes del Paso et al., 2011, 2010; Staud, 2008). Sin embargo, cuando la tarea se repitió de forma regular hasta en cuatro ocasiones (estudio 2), las pacientes con fibromialgia presentaron una menor variabilidad de la tasa cardíaca en todas las condiciones estudiadas y no se produjo ningún aumento durante la focalización de la atención en el dolor. Este hecho sugiere que la alteración en la reactividad cardiovascular de las pacientes con fibromialgia puede que sea más evidente cuando el

estresor es novedoso. Así pues, una respuesta autonómica alterada al estrés, sobre todo cuando el estresor es nuevo, junto con una reducción del tono parasimpático podría relacionarse con una menor capacidad de afrontamiento del estrés por parte de las pacientes con fibromialgia (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Naschitz et al., 2005; Reyes del Paso et al., 2010). La literatura previa ha asociado esta menor capacidad para hacer frente a estresores a la disfunción autonómica relacionada con padecer de manera crónica el dolor, la cual podría interferir en el afrontamiento de futuros estresores, conllevando un círculo vicioso. Podría afirmarse que las alteraciones en la regulación parasimpática a nivel tónico y fásico afectarían a la capacidad de hacer frente a los desafíos internos y externos, presentes y futuros (Reyes del Paso et al., 2010).

El tercer objetivo de esta tesis era investigar la relación entre la variabilidad de la tasa cardíaca y la sintomatología de dolor, fatiga y estado de ánimo. Considerando que una reducida variabilidad de la tasa cardíaca se ha relacionado con estrés agudo y crónico (Negrão et al., 2000), alteraciones emocionales (Koval et al., 2013) y, en general, con ausencia de salud (Staud, 2008), se hipotetizó que debía existir una relación entre la variabilidad de la tasa cardíaca y la sintomatología de las pacientes con fibromialgia y dolor crónico de espalda. Los resultados de la presente tesis confirmaron dicha hipótesis en el caso de las pacientes con dolor crónico de espalda, pero no en las pacientes con fibromialgia. Aunque algunos estudios han encontrado una estrecha relación en pacientes con dolor crónico inespecífico, síndrome regional complejo, fatiga crónica y cáncer de mama (Bartur et al., 2014; Beaumont et al., 2012; Boneva et al., 2007; Broderick et al., 2006; Crosswell et al., 2014; Fagundes et al., 2011; Koenig et al., 2015), los hallazgos en pacientes con fibromialgia siguen siendo poco concluyentes. Así, estudios previos no encontraron relación entre la variabilidad de la tasa cardíaca y las valoraciones de dolor, fatiga y emociones negativas (depresión y ansiedad) en pacientes con fibromialgia (Cohen et al., 2000; Martínez-Lavín et al., 1998). Por otro lado, Lerma y colaboradores (2011) encontraron una relación negativa y significativa entre la variabilidad de la tasa cardíaca y el nivel de dolor y de salud mental. Si tenemos en cuenta que las pacientes con fibromialgia presentan normalmente mayor intensidad de dolor y fatiga que las pacientes con dolor crónico de espalda, la ausencia de relación entre la sintomatología y el nivel de variabilidad de la tasa cardíaca podría ser debida a un efecto techo. Así, es posible que a partir de cierta intensidad de la sintomatología, sufrida de manera crónica, la alteración del sistema autónomo ya no dependa de ésta. Sin embargo, la escasez de estudios sobre estas relaciones, los resultados dispares y la posible influencia de otras variables como el desagrado o el miedo

al dolor, hacen necesarias más investigaciones que aporten luz a estas relaciones en pacientes con dolor crónico.

La confirmación de que las pacientes con fibromialgia presentan mayor intensidad de dolor y fatiga, un estado de ánimo más negativo y una interferencia mayor que otras condiciones de dolor crónico (Buskila & Cohen, 2007; Cohen et al., 2000; Mostoufi et al., 2012) ha sido otro resultado relevante de este trabajo de tesis. La presencia de un peor estado de ánimo en las pacientes con fibromialgia podría estar relacionado con el hecho de que las pacientes con fibromialgia son particularmente vulnerables a los efectos del estado de ánimo negativo, presentando sesgos atencionales hacia la información negativa y relacionada con el dolor (Duschek et al., 2014; Peters et al., 2000; Sitges et al., 2007). Esta afirmación parece confirmarse en el estudio 3, cuyo objetivo ha sido estudiar las respuestas psicofisiológicas de la activación del sistema defensivo durante una inducción emocional realizada mediante entornos virtuales. Así, las pacientes con fibromialgia valoraron todos los entornos virtuales como más desagradables y más activantes, en comparación con las voluntarias sanas. Estos hallazgos sugieren que las pacientes con fibromialgia presentan déficits generalizados en el procesamiento afectivo. Dichos déficits pueden entenderse como una mayor facilidad para atender y procesar estímulos aversivos y de amenaza potencial (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007), lo que a su vez sugiere la posible existencia de déficits en los circuitos centrales del sistema defensivo (Bartley et al., 2009).

Asimismo, la presencia de alteraciones en el sistema defensivo en las pacientes con fibromialgia ha sido respaldada por la existencia de alteraciones en el reflejo de sobresalto y en la respuesta cardíaca de defensa. De manera más específica, los resultados de este trabajo de tesis han puesto de relieve que las pacientes con fibromialgia presentan una reducción significativa del reflejo de parpadeo. Estudios anteriores han sugerido que la magnitud del reflejo de sobresalto puede inhibirse cuando los recursos atencionales son capturados por el contexto en el que éste se produce (Bradley, Codispoti, Sabatinelli, et al., 2001; Fillion et al., 1998). De este modo, un nivel de vigilancia excesiva hacia los estímulos emocionales que se presentaban en los entornos virtuales podría estar relacionado con la atenuación del reflejo de sobresalto. Asimismo, el hecho de que las pacientes con fibromialgia, a diferencia de lo que ocurrió en las voluntarias sanas, no mostraran ningún tipo de modulación afectiva del reflejo de sobresalto proporcionó otra evidencia más de la presencia de alteraciones en el sistema defensivo de estas pacientes. Rhudy y colaboradores (2013) ya informaron de la existencia de alteraciones en la modulación afectiva del reflejo de sobresalto en pacientes con fibromialgia, exhibiendo una inhibición del reflejo tanto ante imágenes eróticas como ante imágenes de

mutilaciones. Una posible explicación para dichas alteraciones podría residir en el hecho de que las estructuras cerebrales como la amígdala, el córtex cingulado anterior o la sustancia gris periacueductal, relacionadas con el reflejo de sobresalto y su potenciación, presentan también alteraciones en estos pacientes (Burgmer et al., 2009; Cifre et al., 2012).

Por otro lado, la respuesta cardíaca de defensa ha presentado también peculiaridades en las pacientes con fibromialgia. Específicamente, estas pacientes han mostrado un patrón de cambios cardíacos similar al de las voluntarias sanas, pero de menor intensidad. Así, la presencia de un componente acelerativo más lento seguido de una menor amplitud del componente decelerativo proporciona otra evidencia más de la alteración en el sistema defensivo y una reducción de la capacidad del sistema nervioso autónomo para llevar a cabo la regulación de la actividad cardíaca (Reyes del Paso et al., 2011, 2010; Staud, 2008).

A lo largo de este trabajo, además de examinar la existencia de alteraciones en la respuesta defensiva a nivel del sistema nervioso autónomo y somático, también se han analizado las posibles alteraciones a nivel del sistema nervioso central. De esta manera, ante una inducción emocional tónica mediante entornos virtuales, las pacientes con fibromialgia mostraron una mayor potencia en las bandas de frecuencia delta (2-4 Hz), alfa (8-12 Hz), beta1 (12-18 Hz) y beta2 (18-24 Hz) que las voluntarias sanas. Los hallazgos de este trabajo apoyarían estudios previos que informaron de la existencia de alteraciones en la potencia espectral de EEG entre los 2 y los 25 Hz en pacientes con dolor neuropático (Sarnthein et al., 2006), así como con los trabajos que indican una correlación positiva entre el dolor y la potencia de las diferentes bandas de frecuencia en pacientes con fibromialgia (Stevens et al., 2000). Por otra parte, las pacientes mostraron mayor beta 1 al visualizar los entornos virtuales y una mayor potencia de alfa durante la línea base. Estos hallazgos apoyan la idea de la existencia de una alteración en el procesamiento afectivo en pacientes con fibromialgia, específicamente en funcionamiento de los sistemas cerebrales involucrados en la regulación del nivel de alerta y arousal cortical (Montoya et al., 2005; Sitges et al., 2007). Dichas alteraciones a nivel de procesamiento de la información y de regulación de la alerta, en pacientes con fibromialgia, podrían estar afectando, a su vez, a las respuestas del sistema defensivo ante estímulos emocionales.

Finalmente, con la intención de comprobar si las alteraciones en la respuesta defensiva de las pacientes con fibromialgia podrían modificarse, llevamos a cabo una intervención cognitivo-conductual multicomponente en un grupo de pacientes con fibromialgia. La intervención, que fue bien valorada por las participantes, no consiguió grandes cambios en la intensidad del dolor y la fatiga. Una posible explicación para este hecho, podría residir en que el número de

sesiones realizadas no han sido suficientes para provocar grandes cambios en la sintomatología ni en las estrategias de afrontamiento (Glombiewski et al., 2010; Thieme & Gracely, 2009; Williams, 2003). Sin embargo, la literatura previa también ha indicado que la terapia cognitivo-conductual parece no poder llegar a mejorar el nivel de dolor, sino que su eficacia podría residir en la mejora de otro tipo de sintomatología (Bennett & Nelson, 2006). Los resultados de esta tesis corroborarían esta idea, ya que la intervención sí logró mejorar el estado de ánimo y la interferencia causada por la enfermedad, a través de la activación conductual y un mayor contacto de los reforzadores de su entorno (Hopko et al., 2003; Lami et al., 2013). Además, se observó que las mejoras obtenidas tras la intervención se acompañaron de un aumento significativo de la variabilidad de la tasa cardíaca post-tratamiento. Futuras investigaciones tendrán que aportar más información sobre cuáles son los componentes de la intervención cognitivo-conductual que facilitan las mejoras a nivel conductual y psicofisiológico, para incidir de forma específica sobre los mismos con el objeto de obtener una reducción eficaz en la sintomatología.

A modo de resumen, este trabajo ha indicado la existencia de alteraciones en la respuesta de defensa en las pacientes con fibromialgia a través de diferentes índices psicofisiológicos: el reflejo de sobresalto, la respuesta cardíaca de defensa, la variabilidad de la tasa cardíaca y las oscilaciones cerebrales. Además, de manera más específica, la alteración en la variabilidad de la tasa cardíaca de las pacientes con fibromialgia parece ser más evidente que en otras poblaciones de dolor crónico, como las pacientes con dolor crónico de espalda. Finalmente, la presente tesis muestra que las alteraciones en la variabilidad de la tasa cardíaca y el nivel autoinformado de quejas subjetivas pudieron ser modificadas mediante una intervención cognitivo-conductual en un grupo de pacientes con fibromialgia.

5.2. LIMITACIONES

Esta tesis cuenta con algunas limitaciones que debemos tener en cuenta a la hora de extraer conclusiones sobre los resultados obtenidos. Dichas limitaciones ya han sido comentadas en cada uno de los estudios por lo que en este apartado se repasaran aquellas más importantes o que son comunes a los diferentes estudios.

La primera de ellas, y que afecta a todo el trabajo realizado, está relacionada con la población de estudio. Como ya hemos comentado, las pacientes con dolor crónico, a diferencia de las voluntarias sanas, estaban tomando algún tipo de medicación en el período en el que se realizaron los estudios. Este hecho hace que sea difícil determinar hasta qué punto las

diferencias descritas en las diferentes variables pueden estar influidas por la ingesta de fármacos. A pesar que existen datos que apuntan a que la medicación podría tener efectos mínimos sobre la potencia de las bandas de frecuencia de EEG (Sarnthein et al., 2006), sobre la variabilidad de la tasa cardíaca (Kemp et al., 2010; van Zyl et al., 2008) o en el reflejo de sobresalto (Baas et al., 2002; Rhudy et al., 2013) en pacientes con dolor crónico, no podemos descartar que las diferencias encontradas entre pacientes y voluntarias sanas no sean debidas a la medicación. Además, la alta comorbilidad existente entre los trastornos de dolor crónico y los trastornos psicológicos, como el trastorno depresivo mayor o los trastornos de ansiedad (Alciati et al., 2012; Bartley et al., 2009), también hace difícil limitar las diferencias halladas a la presencia de dolor crónico y no a los trastornos emocionales asociados. Sin embargo, algunos estudios previos sugieren que, en el caso de la variabilidad de la tasa cardíaca, las diferencias entre pacientes con fibromialgia y con síndrome de fatiga crónica podrían estar indicando que la depresión no es un factor central en la reducción de la variabilidad de la tasa cardíaca en estas pacientes (Meeus et al., 2013). Por otra parte, el estudio 3 presenta diferentes análisis adicionales para comprobar si las pacientes diagnosticadas de trastorno depresivo mayor mostraban diferencias en las variables fisiológicas estudiadas en comparación con las pacientes sin diagnóstico. No se encontraron diferencias en ninguna de las variables estudiadas. Una posible solución a estas limitaciones podría residir en la selección de muestras más similares entre sí, como por ejemplo, pacientes con trastornos emocionales, o clasificar a las pacientes en función de la puntuación en cuestionarios de estado de ánimo o en función de la cantidad de ingesta o tipo de fármacos. Finalmente, el hecho de que todas las participantes fueran mujeres, debido a la mayor prevalencia de fibromialgia en el sexo femenino (Wolfe et al., 1995) y para evitar posibles diferencias vinculadas al sexo en las variables fisiológicas analizadas (Kulshreshtha et al., 2012), limita las conclusiones extraídas a este sexo, no pudiéndose extrapolar al sexo masculino.

También existen limitaciones que se relacionan con las medidas fisiológicas recogidas. Existen numerosas variables que pueden influenciar en la variabilidad de la tasa cardíaca. Tak y colaboradores (2009) realizaron un meta-análisis sobre la calidad metodológica de los estudios en los que se había registrado la variabilidad de la tasa cardíaca e identificaron diferentes variables que deben controlarse a la hora de realizar un estudio utilizando estas medidas. Entre estas variables destacan las restricciones en el comportamiento antes de realizar los registros cardíacos. Aunque se pidió a los participantes de los estudios que no consumieran cafeína, alcohol o tabaco dos horas antes de venir al laboratorio, otras variables como el consumo de agua o comida no se controlaron de manera específica por lo que no se puede

descartar su influencia. Por otro lado, estos autores indicaron que la hora del día en que se adquieren estas medidas fisiológicas también puede estar afectando a los datos obtenidos. En los diferentes estudios que componen esta tesis, los registros cardíacos se llevaron a cabo entre las 9:00 y las 20:00 horas. Si bien es verdad que en todos los grupos de participantes se efectuaron registros tanto en el horario de mañana como de tarde, no se llevó un control específico de esta variable. En último lugar, el nivel de actividad física parece también influir en la actividad del sistema nervioso autónomo, y por tanto, en la variabilidad de la tasa cardíaca (Hallman et al., 2014; Hallman & Lyskov, 2012; Kulshreshtha & Deepak, 2013). Como ya se comentó, no se registró el nivel de actividad de las participantes en los estudios. La literatura previa indica que los pacientes con dolor crónico presentan, generalmente, un estilo de vida más sedentario que las personas sanas (Kulshreshtha et al., 2012; McBeth, Nicholl, Cordingley, Davies, & MacFarlane, 2010). Esta diferencia en el nivel de actividad puede que haya influido en los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que el análisis de la variabilidad de la tasa cardíaca no mide la actividad del sistema nervioso autónomo de manera directa. Se sirve de la correspondencia entre la actividad autonómica eferente del corazón y los cambios que se producen en los intervalos R-R (Terkelsen et al., 2005). Mientras que la correspondencia con la actividad parasimpática está bien establecida, ésta no es tan clara en el caso de la actividad simpática. Tradicionalmente, la potencia de la banda de baja frecuencia fue considerada un índice simpático (Martínez-Lavín et al., 1998; Montano et al., 2009), pero en la actualidad este punto de vista ha perdido fuerza. Diferentes estudios han demostrado que después de un bloqueo farmacológico simpático la potencia de la banda de baja frecuencia no sufre cambios, mientras que si el bloqueo es vagal dicha banda casi desaparece (Appelhans & Luecken, 2008; Reyes del Paso et al., 2013). Otros estudios han analizado la relación entre la banda de baja frecuencia y el sistema simpático con diferentes tipos de manipulaciones como la realización de ejercicio físico, la isquemia, el balanceo ortostático o estresores mentales. Estos estudios tampoco han podido confirmar el origen simpático de la banda de baja frecuencia (Reyes del Paso et al., 2013). Así, todo parece indicar que, cuando la potencia se expresa en valores absolutos, la banda de baja frecuencia tiene un origen vagal.

Teniendo en cuenta lo comentado en el párrafo anterior, todos los índices de la actividad del sistema nervioso autónomo usados en esta tesis tendrían un origen parasimpático. Este hecho, junto con los modelos actuales sobre los procesos de regulación de la actividad cardíaca que incluyen la posibilidad de una co-activación y una co-desactivación de ambas ramas del sistema nervioso autónomo (Tousignant-Laflamme et al., 2005) hacen que las conclusiones de

los estudios realizados solo puedan limitarse a la actividad del sistema nervioso parasimpático. Dicho de otro modo, los hallazgos obtenidos en este trabajo de tesis doctoral pueden confirmar la hipoactividad vagal en las pacientes con dolor crónico, pero no afirmar que, como consecuencia, existe una hiperactividad del sistema nervioso simpático.

Existen otro tipo de limitaciones que radican en las tareas realizadas. La condición de atención al dolor (o recordarlo en el caso de las voluntarias sanas) presenta diferentes aspectos a tener en cuenta. El primero de ellos viene determinado por el hecho de que pacientes y voluntarias sanas no recibían exactamente las mismas instrucciones sobre lo que debían hacer. Mientras que las pacientes debían prestar atención a un dolor presente, las voluntarias sanas debían recordar un dolor pasado. De hecho, las respuestas al Cuestionario de Estado de Reposo indicaron que pacientes y voluntarias sanas elegían diferentes estrategias durante la realización de esta tarea. Sin embargo, las valoraciones subjetivas posteriores a la misma hacen pensar que ambas indicaciones fueron lo suficientemente útiles para lograr su cometido ya que todas las participantes informaron de un aumento de su dolor tras la condición de atención al dolor. Por otra parte, no analizamos la variabilidad de la tasa cardíaca durante el período de recuperación después de dicha condición. Una recuperación de los parámetros cardíacos más eficiente puede ser un indicador de la capacidad de adaptación exitosa. De hecho, una recuperación poco eficiente se ha relacionado con la aparición de secuelas físicas (Papousek et al., 2010). Teniendo esto en mente, parece interesante tener en cuenta en futuros trabajos cómo es la respuesta cardíaca de las pacientes con dolor crónico durante el período de recuperación después de un estresor. Por otra parte, la presentación simultánea de fotografías del IAPS y frases durante la fase de sobresalto de los entornos virtuales pudo haber provocado efectos no deseados en la modulación de emocional del reflejo de sobresalto en el estudio 3. Esta limitación deberá abordarse en futuros estudios que analicen como afecta a la modulación del reflejo de sobresalto la combinación de diferentes estímulos emocionales.

Finalmente, como ya se ha comentado, el estudio sobre la efectividad de la intervención cognitiva conductual presenta también limitaciones específicas que deben tenerse en cuenta. Las más importantes tienen que ver con la falta de evaluaciones de seguimiento y la falta de un grupo control, las cuales limitan las conclusiones que se puedan extraer de este trabajo, desde un primer momento considerado como un estudio piloto.

5.3. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS

Los resultados de este trabajo, junto a las limitaciones anteriormente comentadas, animan a seguir investigando las características de la respuesta de defensa en las pacientes de dolor crónico y, de forma especial, en el caso de las pacientes con fibromialgia.

El primer aspecto en el que es necesario seguir investigando se relaciona con la existencia de características diferenciales en la actividad del sistema nervioso autónomo de pacientes con fibromialgia. El hecho de que en la literatura previa solo exista un estudio que compare la respuesta del sistema nervioso autónomo (mediante índices de variabilidad de la tasa cardíaca) entre pacientes con fibromialgia y otro grupo de pacientes de dolor crónico, y que los resultados derivados de esta tesis tampoco aporten resultados concluyentes, hace necesario seguir investigando esta temática. Así pues, futuras investigaciones deberán seguir analizando si la actividad del sistema nervioso autónomo de las pacientes con fibromialgia presenta características específicas o, por el contrario, dichas características son similares en los diferentes trastornos con dolor crónico.

Por otra parte, aún no existe una evidencia clara sobre qué variables se relacionan con la disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor crónico. El nivel de dolor, el estado de ánimo deprimido, la interferencia que provoca la sintomatología, el miedo al dolor, la función física o una peor salud se han relacionado con la disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca (Appelhans & Luecken, 2008; Lerma et al., 2011; Mostoufi et al., 2012). Otras investigaciones, así como los resultados derivados de esta tesis, han indicado que no existirían dichas relaciones en pacientes con fibromialgia (Cohen et al., 2000). Así pues es necesario determinar cuáles son las variables relacionadas con la disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca en pacientes con dolor crónico, tanto en condiciones de laboratorio como en condiciones naturales.

Las alteraciones en el sistema nervioso autónomo se han relacionado con el inicio y el mantenimiento del dolor crónico (Martínez-Lavín & Vargas, 2009). Un estudio longitudinal sobre el papel de las alteraciones en el nivel de la variabilidad de la tasa cardíaca en la cronificación del dolor podría ser útil para aportar evidencias a esta hipótesis. De manera más específica, podría estudiarse cómo es la actividad del sistema nervioso autónomo, a través del análisis de la variabilidad de la tasa cardíaca, en personas que padecen un dolor agudo (p. ej., una contractura muscular) y observar cómo evolucionan durante los seis meses siguientes. Durante este período podría analizarse que diferencias presentan en la variabilidad de la tasa cardíaca aquellos que acaban presentando un trastorno de dolor crónico y aquellos que no

presentan dolor después del período de curación. También sería interesante examinar el papel que desempeñan variables psicológicas relacionadas con el dolor (como la ansiedad o la depresión) en el proceso de cronificación.

En la misma línea, uno de los mecanismos propuestos por la literatura previa que podría contribuir a la cronificación del dolor ha sido una elevada actividad del sistema nervioso simpático (Blumberg et al., 1997; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Passatore & Roatta, 2006; Staud, 2008). Tal y como se ha comentado, las medidas utilizadas en esta tesis para evaluar el sistema nervioso autónomo se han limitado a evaluar la actividad de la rama parasimpática, por lo que no ha sido posible confirmar resultados anteriores sobre el aumento de la actividad simpática (Kulshreshtha & Deepak, 2013; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Meeus et al., 2013; Reyes del Paso et al., 2011, 2010). Así, en futuros estudios sería de especial interés analizar cómo es la actividad del sistema nervioso simpático en pacientes con dolor crónico. Utilizar medidas como la conductancia de la piel (De Kooning et al., 2013) o medidas que provienen de la cartografía de impedancia como el gasto cardíaco, el volumen sistólico o la resistencia periférica total (Reyes del Paso et al., 2011, 2010, 2013) podrían ser de gran ayuda para evaluar las características de la actividad simpática de las pacientes con dolor crónico.

Respecto al estudio de las alteraciones de la respuesta defensiva ante los diferentes estresores, futuros trabajos podrían incluir diferentes tipos de estresores tanto físicos como sociales. Así pues, estresores físicos como los estímulos dolorosos (Reyes del Paso et al., 2011) o sociales como el TSST (*Trier Social Stress Test*) (Kirschbaum, Prike, & Hellhammer, 1993), podrían ser paradigmas útiles para investigar la respuesta a los estresores en pacientes con dolor crónico. Además, sería interesante analizar las respuestas fisiológicas en el período en el que el estresor está presente y en el período de recuperación.

En último lugar, relacionado con las múltiples estrategias de intervención psicológica en el tratamiento de la fibromialgia, es necesario seguir investigando cuál de ellas es la más eficaz, efectiva y eficiente. Para ello no solo será indispensable comparar la eficacia y efectividad de los diferentes tipos de tratamiento, sino que habrá que definir qué componentes terapéuticos son los que provocan mejores resultados. En este sentido sería de vital interés adaptar, según las características de las pacientes, los componentes que deberían formar parte de la intervención para poder conseguir un mayor éxito terapéutico (Lami et al., 2013).

5.4. CONCLUSIONES

A partir de los diferentes estudios que componen esta tesis, cuyo objetivo ha sido estudiar la respuesta del sistema defensivo en pacientes con fibromialgia, podemos concluir que:

1. Las pacientes con dolor crónico (fibromialgia y dolor crónico de espalda) comparten características clínicas como el dolor, la fatiga, una peor calidad de vida, además de presentar más emociones negativas como la depresión o la ansiedad que las voluntarias sanas. Sin embargo, en el caso de las **pacientes con fibromialgia la sintomatología, la interferencia que ésta causa y el estado de ánimo deprimido son más severos** que en el caso de pacientes con dolor crónico de espalda (Estudio 1 y 2). Además, **en el caso de las pacientes con fibromialgia, parece existir una alteración en el procesamiento de la información afectiva**. La evaluación, por parte de las pacientes de fibromialgia, más negativa y más activante de los entornos virtuales, en comparación con la de las voluntarias sanas, podría reflejar un sesgo hacia la información negativa (Estudio 3).
2. Las pacientes con fibromialgia presentan una disminución de la capacidad del sistema nervioso autónomo parasimpático para influir en la actividad cardíaca, medida a través de diferentes índices de variabilidad de la tasa cardíaca. **Las pacientes con fibromialgia exhiben una disminución generalizada de la variabilidad de la tasa cardíaca**. Dicha disminución se ha puesto de manifiesto en diferentes condiciones: en reposo, durante respiración pausada, como reacción a prestar atención a su dolor (Estudios 1 y 2) y durante la inducción de emociones mediante entornos virtuales (Estudio 3).
3. **La alteración del sistema nervioso autónomo en las pacientes con dolor crónico de espalda no es tan clara**, exhibiendo un nivel de variabilidad de la tasa cardíaca a veces semejante al mostrado por las pacientes con fibromialgia (Estudio 1) y, en otras ocasiones más parecido al exhibido por las voluntarias sanas (Estudio 2). **Este hecho nos hace pensar que las pacientes con dolor crónico de espalda ocuparían una posición intermedia entre estos dos grupos de comparación**. Así, la sintomatología de estas pacientes podría producir una reducción en la variabilidad de la tasa cardíaca, pero al presentar síntomas menos severos que las pacientes con fibromialgia, esta disminución sería de menor magnitud.
4. Las **pacientes con fibromialgia exhiben una alteración en la respuesta autonómica al prestar atención a su dolor**. Mostrar una disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca ante un estresor parece ser un buen indicador de la respuesta adaptativa al estrés. El hecho de que las pacientes con fibromialgia muestren un aumento de la

SDNN durante la condición de atención al dolor parece estar indicando una alteración en la respuesta autonómica al estrés (Estudio 1). La no replicación de este resultado cuando se toman diferentes medidas a lo largo del tiempo (Estudio 2), hace pensar que **la alteración de la respuesta autonómica en las pacientes con fibromialgia es mayor cuando se enfrentan por primera vez al estresor.**

5. Las **pacientes con fibromialgia muestran una mayor variación en los índices de variabilidad de la tasa cardíaca a lo largo de las diferentes sesiones de registro.** A diferencia de los demás grupos estudiados, las pacientes con fibromialgia mostraron una mayor potencia en la banda de baja frecuencia durante la sesión inicial que durante las dos últimas sesiones. Sin embargo, **las valoraciones subjetivas de dolor, fatiga o ánimo negativo de dichas pacientes no muestran variaciones,** ni en durante las sesiones de registro ni durante los días previos.
6. Cuando se analizan qué factores se asocian con el nivel de variabilidad de la tasa cardíaca, **en el caso de las pacientes con fibromialgia, no existen correlaciones significativas entre el nivel medio de dolor, fatiga y estado de ánimo negativo** de los días previos a los registros con la variabilidad de la tasa cardíaca durante los mismos. Sin embargo, en el caso de **las pacientes con dolor crónico de espalda existe una relación negativa con el nivel de dolor y fatiga previo.** Finalmente en el caso de las voluntarias sanas son la fatiga y el estado de ánimo las que se relacionan con la variabilidad de la tasa cardíaca. Teniendo en cuenta que las pacientes con fibromialgia presentan mayor intensidad de dolor y fatiga, y que ésta no se relaciona con la disminución de la variabilidad de la tasa cardíaca, hace pensar que **llegado a cierto nivel de intensidad de dolor y fatiga, la alteración en la variabilidad de la tasa cardíaca ya no dependa de éste (efecto techo)** (Estudio 2).
7. **Las pacientes con fibromialgia presentan alteraciones en los reflejos defensivos y en la modulación afectiva de estas respuestas.** Así, las pacientes con fibromialgia presentan un **reflejo de parpadeo de menor magnitud** que el presentado por las voluntarias sanas. Además, **dicho reflejo defensivo no muestra una modulación afectiva en las pacientes con fibromialgia,** mientras que en las voluntarias sanas la magnitud del reflejo fue mayor en el entorno desagradable que en el agradable. Por otra parte, las pacientes con fibromialgia también **exhiben una respuesta cardíaca de defensa reducida.** Esta respuesta se caracteriza por un componente acelerativo más tardío y un menor componente desacelerativo, sugiriendo una alteración en la regulación cardiovascular autonómica ante una estimulación intensa y abrupta (Estudio 3).

8. **Las pacientes con fibromialgia presentan una alteración en el funcionamiento de los sistemas cerebrales involucrados en la regulación del nivel de alerta y el arousal cortical durante el procesamiento afectivo.** Específicamente, al compararlas con las voluntarias sanas, las pacientes con fibromialgia muestran mayor potencia en las bandas de frecuencia delta (2-4 Hz), alfa (8-12 Hz), beta1 (12-18 Hz) y beta2 (18-24 Hz) (Estudio 3).
9. **Tras una intervención cognitivo-conductual multicomponente, las pacientes con fibromialgia no presentan grandes cambios en la intensidad de dolor y fatiga.** Sin embargo la intervención **disminuye el impacto de la sintomatología en su vida diaria y mejora el estado de ánimo** de las pacientes. Estas mejoras **se acompañan de un aumento significativo de la variabilidad de la tasa cardíaca** post-tratamiento (Estudio 4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aftanas, L., Varlamov, A., Pavlov, S., Makhnev, V., & Reva, N. (2001). Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neuroscience Letters*, *303*, 115–118.
[http://doi:10.1016/S0304-3940\(01\)01703-7](http://doi:10.1016/S0304-3940(01)01703-7)
- Alciati, A., Sarzi-Puttini, P., Batticciotto, A., Torta, R., Gesuele, F., Atzeni, F., & Angst, J. (2012). Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *30*.
- Allen, J. J., Chambers, A. S., & Towers, D. N. (2007). The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological Psychology*, *74*, 243–262. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.08.005>
- Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*, *104*, 771–776.
- Anderson, K. O., Getto, C. J., Mendoza, T. R., Palmer, S. N., Wang, X. S., Reyes-Gibby, C. C., & Cleeland, C. S. (2003). Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults. *Journal of Pain and Symptom Management*, *25*, 307–318. [http://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00682-6](http://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00682-6)
- Andrade, E., Arce, C., Torrado, J., Garrido, J., De Francisco, C., & Arce, I. (2010). Factor structure and invariance of the POMS Mood State Questionnaire in Spanish. *The Spanish Journal of Psychology*, *13*, 444–452. <http://doi.org/10.1017/S1138741600003991>
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *The Journal of Neuroscience*, *24*, 10410–10415.
<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004>
- Appelbaum, K. A., Radnitz, C. L., Blanchard, E. B., & Prins, A. (1988). The Pain Behavior Questionnaire (PBQ): A Global Report of Pain Behavior in Chronic Headache. *Headache*, *28*, 53–58.
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2008). Heart rate variability and pain: Associations of two

interrelated homeostatic processes. *Biological Psychology*, 77, 174–182.

<http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.10.004>

Arnold, B. S., Alpers, G., Suss, H., Friedel, E., Kosmutzky, G., Geier, A., & Pauli, P. (2008).

Affective pain modulation in fibromyalgia, somatoform pain disorder, back pain, and healthy controls. *European Journal of Pain*, 12, 329–338.

<http://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.06.007>

Baas, J. M., Grillon, C., Böcker, K. B., Brack, A. A., Morgan, C. A., Kenemans, L. J., & Verbaten, M. N. (2002). Benzodiazepines have no effect on fear-potentiated startle in humans.

Psychopharmacology, 161, 233–247. <http://doi.org/10.1007/s00213-002-1011-8>

Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Manuel Núñez-Olarte, J., Perulero, N., Gálvez, R., ... Cleeland, C.

S. (2003). Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Medicina Clínica*, 120, 52–59.

<http://doi.org/10.1157/13042265>

Balaban, M., Losito, B., Simons, R., & Graham, F. (1996). Off-line latency and amplitude scoring of the human reflex eyeblink with Fortran IV. *Psychophysiology*, 23, 612.

Balconi, M., Brambilla, E., & Falbo, L. (2009). Appetitive vs. defensive responses to emotional cues. Autonomic measures and brain oscillation modulation. *Brain Research*, 1296, 72–84.

Balconi, M., & Lucchiari, C. (2008). Consciousness and arousal effects on emotional face processing as revealed by brain oscillations. A gamma band analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 67, 41–46. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.10.002>

Baños, R. M., Botella, C., Alcañiz, M., Liaño, V., Guerrero, B., & Rey, B. (2004). Immersion and emotion: their impact on the sense of presence. *Cyberpsychology & Behavior: The Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society*, 7, 734–741. <http://doi.org/10.1089/cpb.2004.7.734>

Baños, R. M., Botella, C., Guerrero, B., Liaño, V., Alcañiz, M., & Rey, B. (2005). The third pole of the sense of presence: Comparing virtual and imagery spaces. *PsychNology Journal*, 3, 90–100. <http://doi.org/10.1089/cpb.2008.0056>

Barakat, A., Vogelzangs, N., Licht, C. M. M., Geenen, R., MacFarlane, G. J., De Geus, E. J. C., ... Dekker, J. (2012). Dysregulation of the autonomic nervous system and its association with

- the presence and intensity of chronic widespread pain. *Arthritis Care and Research*, *64*, 1209–1216. <http://doi.org/10.1002/acr.21669>
- Bartley, E. J., Rhudy, J. L., & Williams, A. E. (2009). Experimental assessment of affective processing in fibromyalgia. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, *10*, 1151–1160. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.04.008>; 10.1016/j.jpain.2009.04.008
- Bartur, G., Vatine, J. J., Raphaely-Beer, N., Peleg, S., & Katz-Leurer, M. (2014). Heart rate autonomic regulation system at rest and during paced breathing among patients with CRPS as compared to age-matched healthy controls. *Pain Medicine*, *15*, 1569–1574. <http://doi.org/10.1111/pme.12449>
- Başar, E., & Güntekin, B. (2012). A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, *86*, 25–38. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.07.001>
- Beaumont, A., Burton, A. R., Lemon, J., Bennett, B. K., Lloyd, A., & Vollmer-Conna, U. (2012). Reduced Cardiac Vagal Modulation Impacts on Cognitive Performance in Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE*, *7*, 1–8. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0049518>
- Beck, A., Steer, R., & Brown, G. (1996). *BDI-II. Beck Depression Inventory-second edition*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Bennett, R. M. (2005). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *23*.
- Bennett, R. M., & Nelson, D. (2006). Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nature Clinical Practice. Rheumatology*, *2*, 416–424. <http://doi.org/10.1038/ncprheum0245>
- Berger, R. D., Akselrod, S., Gordon, D., & Cohen, R. J. (1986). An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *33*(9), 900–4. <http://doi.org/10.1109/TBME.1986.325789>
- Bernard, A., Prince, A., & Edsall, P. (2000). Quality of Life Issues for Fibromyalgia Patients. *Arthritis Care and Research*, *13*, 42–50.
- Bernardy, K., Füber, N., Köllner, V., & Häuser, W. (2010). Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and metaanalysis of

- randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology*, *37*, 1991–2005.
<http://doi.org/10.3899/jrheum.100104>
- Blumberg, H., Ulrike, H., Mohadjer, M., & Scheremet, R. (1997). Sympathetic nervous system and pain: A clinical reappraisal. *Behavioral and Brain Sciences*, *20*, 426–434.
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*, 1–15. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00271.x>
- Boneva, R. S., Decker, M. J., Maloney, E. M., Lin, J. M., Jones, J. F., Helgason, H. G., ... Reeves, W. C. (2007). Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: A population-based study. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *137*, 94–101. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.08.002>
- Bordnick, P. S., Graap, K. M., Copp, H. L., Brooks, J., & Ferrer, M. (2005). Virtual Reality Cue Reactivity Assessment in Cigarette Smokers. *CyberPsychology & Behavior*, *8*, 487–492. <http://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.487>
- Bordnick, P. S., Graap, K. M., Copp, H. L., Brooks, J., Ferrer, M., & Logue, B. (2004). Utilizing virtual reality to standardize nicotine craving research: A pilot study. *Addictive Behaviors*, *29*, 1889–1894. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.06.008>
- Bordnick, P. S., Traylor, A., Copp, H. L., Graap, K. M., Carter, B., Ferrer, M., & Walton, A. P. (2008). Assessing reactivity to virtual reality alcohol based cues. *Addictive Behaviors*, *33*, 743–756. <http://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.12.010>
- Botella, C., García-Palacios, A., Vizcaíno, Y., Herrero, R., Baños, R. M., & Belmonte, M. A. (2013). Virtual reality in the treatment of fibromyalgia: a pilot study. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, *16*, 215–223. <http://doi.org/10.1089/cyber.2012.1572>
- Botella, C., Villa, H., Baños, R. M., Perpiñá, C., & García-Palacios, A. (1999). The Treatment of Claustrophobia with Virtual Reality: Changes in Other Phobic Behaviors Not Specifically Treated. *CyberPsychology & Behavior*, *2*, 135–141.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (2001). Emotion and Motivation I: Defensive and Appetitive Reactions in Picture Processing. *Emotion*, *1*, 276–298.
- Bradley, M. M., Codispoti, M., Sabatinelli, D., & Lang, P. J. (2001). Emotion and motivation II: sex differences in picture processing. *Emotion*, *1*, 300–319. <http://doi.org/10.1037/1528->

3542.1.3.300

- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring Emotion: The Self-Assessment Semantic Differential Manikin and the. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25, 49–59. [http://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90063-9](http://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90063-9)
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (2000). Affective reactions to acoustic stimuli. *Psychophysiology*, 37, 204–15. <http://doi.org/10.1111/1469-8986.3720204>
- Broderick, G., Craddock, R. C., Whistler, T., Taylor, R., Klimas, N., & Unger, E. R. (2006). Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics*, 7, 407–419. <http://doi.org/10.2217/14622416.7.3.407>
- Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 71, 566–573. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a32da0>; [10.1097/PSY.0b013e3181a32da0](http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a32da0)
- Buskila, D., & Cohen, H. (2007). Comorbidity of Fibromyalgia and Psychiatric Disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 11, 333–338.
- Caro, X. J., & Winter, E. F. (2011). EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: a pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36, 193–200. <http://doi.org/10.1007/s10484-011-9159-9>; [10.1007/s10484-011-9159-9](http://doi.org/10.1007/s10484-011-9159-9)
- Chen, A. C. N., Dworkin, S. F., Haug, J., & Gehrig, J. (1989). Clinical Section Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain*, 37, 129–141.
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Muñoz, M. A., Balenzuela, P., González-Roldán, A. M., ... Montoya, P. (2012). Disrupted Functional Connectivity of the Pain Network in Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 74, 55–62. <http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182408f04>
- Clark, D. (1989). Anxiety states: Panic and generalized anxiety. In K. Hawton, P. M. Salkovskis, J. Kirk, & D. M. Clark (Eds.), *Cognitive behaviour therapy for psychiatric problems: A practical guide* (pp. 52–96). Oxford: Oxford University Press.
- Cobos, P., García, C., Rius, F., & Vila, J. (2002). Modulación emocional de la respuesta de sobresalto. *Psicothema*, 14, 106–111.

- Cohen, H., Neumann, L., Alhosshle, A., Kotler, M., Abu-Shakra, M., & Buskila, D. (2001). Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, *28*, 581–589.
- Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y., & Buskila, D. (2000). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: Application of power spectral analysis of heart rate variability. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *29*, 217–227.
[http://doi.org/10.1016/S0049-0172\(00\)80010-4](http://doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80010-4)
- Cohen, S., & Pressman, S. D. (2006). Positive Affect and Health. *Current Directions in Psychological Science*, *15*, 122–125. <http://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2006.00420.x>
- Cole, J., Crowle, S., Austwick, G., & Slater, D. H. (2009). Exploratory findings with virtual reality for phantom limb pain; from stump motion to agency and analgesia. *Disability and Rehabilitation*, *31*, 846–854. <http://doi.org/10.1080/09638280802355197>
- Cortelli, P., & Pierangeli, G. (2003). Chronic pain-autonomic interactions. *Neurological Sciences*, *24*, S68–70. <http://doi.org/10.1007/s100720300045>
- Crombez, G., Eccleston, C., Van den Broeck, A., Goubert, L., & Van Houdenhove, B. (2004). Hypervigilance to Pain in Fibromyalgia: The Mediating Role of Pain Intensity and Catastrophic Thinking About Pain. *Clinical Journal of Pain*, *20*, 98 – 102.
- Crosswell, A. D., Lockwood, K. G., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2014). Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, *45*, 58–66. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.011>
- Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1996). Probing picture perception: Activation and emotion. *Psychophysiology*. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb02114.x>
- Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., McManis, M., & Lang, P. J. (1998). Probing affective pictures: attended startle and tone probes. *Psychophysiology*, *35*, 344–347. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1017/S0048577298970536>
- D’Zurilla, T. J., & Goldfried, M. R. (1971). Problem Solving and Behavior Modification’. *Journal of Abnormal Psychology*, *78*, 107–126. <http://doi.org/10.1037/h0031360>
- Daut, R., Cleeland, C. S., & Flanery, R. (1983). Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to Assess Pain in Cancer and Other Diseases. *Pain*, *17*, 197–210.

- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in conditioned fear. In J. Aggleton (Ed.), *The amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Disfunction* (pp. 255–305). New York: Wiley-Liss.
- Davis, M. (1997). The neurophysiological basis of acoustic startle modulation: Research on fear motivation and sensory gating. In P. J. Lang, M. Simons, & M. Bakabab (Eds.), *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes* (pp. 69–96). London: Lawrence Erlbaum Associates.
- De Kooning, M., Daenen, L., Cras, P., Gidron, Y., Roussel, N., & Nijs, J. (2013). Autonomic response to pain in patients with chronic whiplash associated disorders. *Pain Physician*, *16*, E277–285. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703426>
- DeLeo, J. A., & Yeziarski, R. P. (2001). The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*, *90*, 1–6. [http://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00490-5](http://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00490-5)
- DeSantana, J. M., & Sluka, K. A. (2008). Central Mechanisms in the Maintenance of Chronic Widespread Noninflammatory Muscle Pain. *Current Pain and Headache Reports*, *12*, 338–343.
- Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L., & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International Journal of Psychophysiology*, *37*, 121–133. [http://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00085-4](http://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00085-4)
- Dohrenbusch, R. (2001). Sind fibromyalgiepatienten “hypervigilant”? *Schmerz*, *15*, 38–47. <http://doi.org/10.1007/s004820170047>
- Dragovic, M. (2004). Categorization and validation of handedness using latent class analysis. *Acta Neuropsychiatrica*, *16*, 212–218. <http://doi.org/10.1111/j.0924-2708.2004.00087.x>
- Drogu, M. T., Aydin, G., Tosun, A., Keles, I., Güneri, M., Arslan, A., ... Orkun, S. (2009). Correlations between autonomic dysfunction and circadian changes and arrhythmia prevalence in women with fibromyalgia syndrome. *The Anatolian Journal of Cardiology*, *9*, 110–117.
- Duschek, S., Mannhart, T., Winkelmann, A., Merzoug, K., Werner, N. S., Schuepbach, D., & Montoya, P. (2012). Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with

- fibromyalgia syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 74), 802–9.
<http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182676d08>
- Duschek, S., Werner, N. S., Limbert, N., Winkelmann, A., & Montoya, P. (2014). Attentional Bias Toward Negative Information in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain Medicine*, 603–612. <http://doi.org/10.1111/pme.12360>
- Duschek, S., Werner, N. S., & Reyes del Paso, G. A. (2013). The behavioral impact of baroreflex function: A review. *Psychophysiology*, 50, 1183–1193. <http://doi.org/10.1111/psyp.12136>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., ... Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 113, 9–19. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>
- Epstein, S. A., Kay, G., Clauw, D., Heaton, R., Klein, D., Krupp, L., ... Zisook, S. (1999). Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: A multicenter investigation. *Psychosomatics*, 40, 57–63. [http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71272-7](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71272-7)
- Ertl, M., Hildebrandt, M., Ourina, K., Leicht, G., & Mulert, C. (2013). Emotion regulation by cognitive reappraisal - the role of frontal theta oscillations. *NeuroImage*, 81, 412–421. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.044>; [10.1016/j.neuroimage.2013.05.044](http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.044)
- Esteve-Vives, J., Rivera Redondo, J., Salvat Salvat, M. I., de Gracia Blanco, M., & de Miquel, C. A. (2007). Proposal for a consensus version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) for the Spanish population. *Reumatología Clínica*, 3, 21–4. [http://doi.org/10.1016/S1699-258X\(07\)73594-5](http://doi.org/10.1016/S1699-258X(07)73594-5)
- Fagundes, C. P., Murray, D. M., Hwang, B. S., Gouin, J. P., Thayer, J. F., Sollers, J. J., ... Kiecolt-Glaser, J. K. (2011). Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 1137–1147. <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.02.005>
- Ferrer, V., González-Barrón, R., & Manassero, M. A. (1993). El West Haven Yale Multidimensional Pain Questionnaire: un instrumento para evaluar al paciente con dolor crónico. *Dolor*, 8, 153–160.
- Fietta, P., Fietta, P., & Manganelli, P. (2007). Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 78, 88–95.

- Filion, D. L., Dawson, M. E., & Schell, A. M. (1998). The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biological Psychology, 47*, 1–43.
[http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0511\(97\)00020-3](http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0511(97)00020-3)
- Frischenschlager, O., & Pucher, I. (2002). Psychological management of pain. *Disability and Rehabilitation, 24*, 416–22. <http://doi.org/10.1080/09638280110108841>
- García-Campayo, J., Magdalena, J., Magallón, R., Fernández-García, E., Salas, M., & Andrés, E. (2008). A meta-analysis of the efficacy of fibromyalgia treatment according to level of care. *Arthritis Research & Therapy, 10*, R81. <http://doi.org/10.1186/ar2455>
- García-Palacios, A., Herrero, R., Vizcaíno, Y., Belmonte, M. A., Castilla, D., Molinari, G., ... Botella, C. (2015). Integrating Virtual Reality With Activity Management for the Treatment of Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain, 31*, 564–572.
<http://doi.org/10.1097/AJP.000000000000196>
- Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., & Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain, 102*, 243–250.
- Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., & Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain, 151*, 280–295.
<http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.011>
- Gockel, M., Lindholm, H., Alaranta, H., Viljanen, A., Lindquist, A., & Lindholm, T. (1995). Cardiovascular functional disorder and stress among patients having neck-shoulder symptoms. *Annals of the Rheumatic Diseases, 54*, 494–497.
<http://doi.org/10.1136/ard.54.6.494>
- Gola, M., Kaminski, J., Brzezicka, A., & Wrobel, A. (2012). Beta Band Oscillations as a Correlate of Alertness--Changes in Aging. *International Journal of Psychophysiology, 85*, 62–67.
<http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.09.001>; [10.1016/j.ijpsycho.2011.09.001](http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.09.001)
- Goldenberg, D. L., Burckhardt, C., & Crofford, L. J. (2004). Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA, 292*, 2388–95. <http://doi.org/10.1001/jama.292.19.2388>
- Goldfried, M., & Davidson, G. (1976). *Clinical Behavioural Therapy*. New York: Holt, Rinehart & Winston.

- González-Roldán, A. M., Martínez-Jauand, M., Muñoz, M. A., Sitges, C., Cifre, I., & Montoya, P. (2011). Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. *Pain, 152*, 853–859. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.037>
- González-Roldán, A. M., Muñoz, M. A., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2013). Altered psychophysiological responses to the view of others' pain and anger faces in fibromyalgia patients. *Journal of Pain, 14*, 709–719. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.775>
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain, 14*, 127.e1–127.e8. <http://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.03.010>
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism, 46*, 1333–1343. <http://doi.org/10.1002/art.10225>
- Gratton, G., Coles, M. G. ., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 55*, 468–484.
- Grillon, C., & Baas, J. M. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology, 114*, 1557–1579.
- Gross, J. J., & Levenson, R. W. (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition & Emotion, 9*, 87–108. <http://doi.org/10.1080/02699939508408966>
- Gross, J., Schmitz, F., Schnitzler, I., Kessler, K., Shapiro, K., Hommel, B., & Schnitzler, A. (2004). Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*, 13050–13055. <http://doi.org/10.1073/pnas.0404944101>
- Hagemann, D., Naumann, E., Maier, S., Becker, G., Lürken, A., & Bartussek, D. (1999). The assessment of affective reactivity using films: Validity, reliability and sex differences. *Personality and Individual Differences, 26*, 627–639. [http://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00159-7](http://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00159-7)
- Hallman, D. M., Ekman, A. H., & Lyskov, E. (2014). Changes in physical activity and heart rate variability in chronic neck-shoulder pain: monitoring during work and leisure time.

International Archives of Occupational and Environmental Health, 87, 735–744.

<http://doi.org/10.1007/s00420-013-0917-2>

Hallman, D. M., Lindberg, L. G., Arnetz, B. B., & Lyskov, E. (2011). Effects of static contraction and cold stimulation on cardiovascular autonomic indices, trapezius blood flow and muscle activity in chronic neck-shoulder pain. *European Journal of Applied Physiology*, 111, 1725–1735. <http://doi.org/10.1007/s00421-010-1813-z>

Hallman, D. M., & Lyskov, E. (2012). Autonomic regulation, physical activity and perceived stress in subjects with musculoskeletal pain: 24-hour ambulatory monitoring.

International Journal of Psychophysiology, 86, 276–282.

<http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.09.017>

Hassett, A. L., Radvanski, D. C., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Sigal, L. H., Karavidas, M. K., ...

Lehrer, P. M. (2007). A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV)

biofeedback in patients with fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32,

1–10. <http://doi.org/10.1007/s10484-006-9028-0>

Hassett, A. L., Simonelli, L. E., Radvanski, D. C., Buyske, S., Savage, S. V., & Sigal, L. H. (2008).

The relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia.

Arthritis and Rheumatism, 59, 833–840. <http://doi.org/10.1002/art.23708>;

[10.1002/art.23708](http://doi.org/10.1002/art.23708)

Herrero, R., García-Palacios, A., Castilla, D., Molinari, G., & Botella, C. (2014). Virtual Reality for

the Induction of Positive Emotions in the Treatment of Fibromyalgia: A Pilot Study over

Acceptability, Satisfaction, and the Effect of Virtual Reality on Mood. *Cyberpsychology,*

Behavior and Social Networking, 17, 379–84. <http://doi.org/10.1089/cyber.2014.0052>

Hopko, D. R., Lejuez, C. W., Ruggiero, K. J., & Eifert, G. H. (2003). Contemporary behavioral

activation treatments for depression: Procedures, principles, and progress. *Clinical*

Psychology Review, 23, 699–717. [http://doi.org/10.1016/S0272-7358\(03\)00070-9](http://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00070-9)

Hughes, J. W., York, K. M., Li, Q., Freedland, K. E., Carney, R. M., & Sheps, D. S. (2008).

Depressive symptoms predict heart rate recovery after exercise treadmill testing in

patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigation

of Myocardial Ischemia study. *Psychosomatic Medicine*, 70, 456–60.

<http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816fcb3>

Jensen, M. P., Turner, J. A., Romano, J. M., & Strom, S. E. (1995). The Chronic Pain Coping

- Inventory: development and preliminary validation. *Pain*, *60*, 203–216.
[http://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00118-X](http://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00118-X)
- Kalezic, N., Asell, M., Kerschbaumer, H., & Lyskov, E. (2007). Physiological Reactivity to Functional Tests in Patients with Chronic Low Back Pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *15*, 29–40. http://doi.org/10.1300/J094v15n01_05
- Karakaş, S., Erzenin, Ö. U., & Başar, E. (2000). The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. *Neuroscience Letters*, *285*, 45–48. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01022-3](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01022-3)
- Keefe, F. J., Huling, D. A., & Coggins, M. J. (2013). Virtual reality for persistent pain. *Pain*, *153*, 2163–2166. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.030.Virtual>
- Keefe, F. J., Rumble, M. E., Scipio, C. D., Giordano, L. A., & Perri, L. M. (2004). Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, *5*, 195–211.
<http://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.02.576>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, *67*, 1067–1074.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>
- Kendall, S. A., Brolin-Magnusson, K., Soren, B., Gerdle, B., & Henriksson, K. G. (2000). A pilot study of body awareness programs in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res*, *13*, 304–311.
- Kerns, R. D., Turk, D. C., & Rudy, T. E. (1985). The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*, *23*, 345–356. [http://doi.org/10.1016/0304-3959\(85\)90004-1](http://doi.org/10.1016/0304-3959(85)90004-1)
- Kirschbaum, C., Prike, K.-M., & Hellhammer, D. H. (1993). The “Trier Social Stress Test” - A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, *28*, 76–81.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Auinger, P., & Winkler, T. (1999). “Paradoxical” alpha synchronization in a memory task. *Cognitive Brain Research*, *7*, 493–501.
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, *53*, 63–88.

<http://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>

Knyazev, G. G. (2007). Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *31*, 377–395.

<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.10.004>

Knyazev, G. G., Savostyanov, A. N., & Levin, E. A. (2006). Alpha synchronization and anxiety: Implications for inhibition vs. alertness hypotheses. *International Journal of Psychophysiology*, *59*, 151–158. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.03.025>

Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y., & Bocharov, A. V. (2009). Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience*, *164*, 1588–1600. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057>;
[10.1016/j.neuroscience.2009.09.057](http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057)

Koenig, J., Jarczok, M. N., Ellis, R. J., Hillecke, T. K., & Thayer, J. F. (2015). Lowered Parasympathetic Activity in Apparently Healthy Subjects with Self-Reported Symptoms of Pain: Preliminary Results from a Pilot Study. *Pain Practice*, *15*, 314–318.

Koenig, J., Jarczok, M., Warth, M., Ellis, R., Bach, C., Hillecke, T., & Thayer, J. F. (2009). Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability - A replication using short term measurements. *European Journal of Clinical Nutrition*, *63*, 1263–1265. <http://doi.org/10.1038/ejcn.2009.35>

Kohl, A., Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2013). Acceptance, cognitive restructuring, and distraction as coping strategies for acute pain. *Journal of Pain*, *14*, 305–315.
<http://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.005>

Kop, W. J., Synowski, S. J., Newell, M. E., Schmidt, L. A., Waldstein, S. R., & Fox, N. A. (2011). NIH Public Access. *Biological Psychology*, *86*, 230–238.
<http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.12.003>.Autonomic

Koval, P., Ogrinz, B., Kuppens, P., Van Den Bergh, O., Tuerlinckx, F., & Sütterlin, S. (2013). Affective instability in daily life is predicted by resting heart rate variability. *PLoS ONE*, *8*, 1–10. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0081536>

Krause, C. M., Viemerö, V., Rosenqvist, A., Sillanmäki, L., & Åström, T. (2000). Relative electroencephalographic desynchronization and synchronization in humans to emotional film content: an analysis of the 4-6, 6-8, 8-10 and 10-12 Hz frequency bands.

Neuroscience Letters, 286, 9–12. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01092-2](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01092-2)

Kulshreshtha, P., & Deepak, K. K. (2013). Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: A mini review. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 33, 83–91. <http://doi.org/10.1111/cpf.12000>

Kulshreshtha, P., Gupta, R., Yadav, R. K., Bijlani, R. L., & Deepak, K. K. (2012). A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients. *Clinical Autonomic Research*, 22, 117–122. <http://doi.org/10.1007/s10286-011-0150-6>

Lami, M. J., Martínez, M. P., & Sánchez, A. I. (2013). Systematic review of psychological treatment in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17. <http://doi.org/10.1007/s11916-013-0345-8>

Lang, P. J. (1980). Behavioral treatment and biobehavioral assessment: computer applications. In J. Sidowski, J. Johnson, & T. Williams (Eds.), *Technology in mental health care delivery* (pp. 109–137). Norwood: Albex Publishing Corp.

Lang, P. J. (1995). The Emotion Probe. *American Psychologist Association*, 50, 372–385. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.50.5.372>

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, Attention, and the Startle Reflex. *Psychological Review*, 97, 377–395. <http://doi.org/10.1037/0033-295X.97.3.377>

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: Affect, activation and action. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. T. Balaban (Eds.), *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes* (pp. 97–135). Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates.

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological Psychiatry*, 44, 1248–1263. [http://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00275-3](http://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00275-3)

Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (2008). *International Affective Picture System (IAPS): Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual*. Gainesville: University of Florida.

Lang, P. J., & Davis, M. (2006). Emotion, motivation, and the brain: Reflex foundations in animal and human research. *Progress in Brain Research*, 156, 3–29. [http://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)56001-7](http://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)56001-7)

- Lang, P. J., Davis, M., & Öhman, A. (2000). Fear and anxiety: Animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders, 61*, 137–159.
[http://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00343-8](http://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00343-8)
- Langley, P. C., Ruiz-Iban, M. A., Tornero Molina, J., De Andres, J., & González-Escalada Castellón, J. R. (2011). The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of Medical Economics, 14*, 367–380. <http://doi.org/10.3111/13696998.2011.583303>
- Lázaro, C., Bosch, F., Orrubia, R., & Baños, J.-E. (1994). The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: Preliminary data concerning reliability and validity. *European Journal of Psychological Assessment, 10*, 145–151.
- Lázaro, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V., Wenk, R., Baldiaceda, F., Bernal, R., ... Baños, J.-E. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clinical Journal of Pain, 17*, 365–374.
- Lee, Y. C., Nassikas, N. J., & Clauw, D. J. (2011). The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy, 13*, 211. <http://doi.org/10.1186/ar3306>
- Lerma, C., Martinez, A., Ruiz, N., Vargas, A., Infante, O., & Martinez-Lavin, M. (2011). Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Research & Therapy, 13*, R185.
<http://doi.org/10.1186/ar3513>
- Lipp, O. V., Siddle, D. A. T., & Dall, P. J. (1997). The effect of emotional and attentional processes on blink startle modulation and on electrodermal responses. *Psychophysiology, 34*, 340 – 347.
- Lombardi, F., Malliani, A., Pagani, M., & Cerutti, S. (1996). Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovascular Research, 32*, 208–216.
[http://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00116-2](http://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00116-2)
- Malloy, K. M., & Milling, L. S. (2010). The effectiveness of virtual reality distraction for pain reduction: A systematic review. *Clinical Psychology Review, 30*, 1011–1018.
<http://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.07.001>
- Martínez-Lavín, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy, 9*, 216.

<http://doi.org/10.1186/ar2146>

Martínez-Lavín, M. (2012). Fibromyalgia: When distress becomes (Un)sympathetic pain. *Pain Research and Treatment*, 1-6. <http://doi.org/10.1155/2012/981565>

Martínez-Lavín, M., & Hermosillo, A. G. (2000). Autonomic Nervous System Dysfunction May Explain the Multisystem Features of Fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29, 197–199.

Martínez-Lavín, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M., & Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 41, 1966–1971. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199811\)41:11<1966::AID-ART11>3.0.CO;2-O](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199811)41:11<1966::AID-ART11>3.0.CO;2-O)

Martínez-Lavín, M., & Vargas, A. (2009). Complex Adaptive Systems Allostasis in Fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35, 285–298. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.05.005>

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., & Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26, 519–26. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799079>

McBeth, J., Nicholl, B. I., Cordingley, L., Davies, K. A., & MacFarlane, G. J. (2010). Chronic widespread pain predicts physical inactivity: Results from the prospective EPIFUND study. *European Journal of Pain*, 14, 972–979. <http://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.03.005>

McEwen, B. S., & Kalia, M. (2010). The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59, S9–S15. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.07.012>

McNair, D., Lorr, M., & Droppleman, L. (1971). *Manual for the Profile of Mood States*. San Diego: CA: Educational and Industrial Testing Service.

McNair, D., Lorr, M., & Droppleman, L. (1992). *Revised Manual for the Profile of Mood States*. San Diego: CA: Educational and Industrial Testing Service.

Meagher, M. W., Arnau, R. C., & Rhudy, J. L. (2001). Pain and emotion: effects of affective picture modulation. *Psychosomatic Medicine*, 63, 79–90. <http://doi.org/10.1097/00006842-200101000-00010>

- Mease, P., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., ... Williams, D. A. (2009). Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: Domain construct. *Journal of Rheumatology*, *36*, 2318–2329. <http://doi.org/10.3899/jrheum.090367>
- Meeus, M., Goubert, D., De Backer, F., Struyf, F., Hermans, L., Coppieters, I., ... Calders, P. (2013). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *43*, 279–287. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.03.004>
- Melzack, R. (1983). The McGill Pain Questionnaire. *Pain Measurement and Assessment*. <http://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00028>
- Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., & Huber, S. L. (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the brief fatigue inventory. *Cancer*, *85*, 1186–1196. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990301\)85:5<1186::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N](http://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5<1186::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N)
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain. IASP Pain Terminology*. <http://doi.org/10.1002/ana.20394>
- Molfino, A., Fiorentini, A., Tubani, L., Martuscelli, M., Rossi Fanelli, F., & Laviano, A. (2009). Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *European Journal of Clinical Nutrition*, *63*, 1263–1265. <http://doi.org/10.1038/ejcn.2009.35>
- Moltó, J., Montañés, S., Poy, R., Segarra, P., Pastor, M. C., & Tormo, M. P. (1999). Un nuevo método para el estudio experimental de las emociones: el International Affective Picture System (IAPS). Adaptación española. *Revista de Psicología General Y Aplicada*, *52*, 55–87.
- Montano, N., Porta, A., Cogliati, C., Costantino, G., Tobaldini, E., Casali, K. R., & Iellamo, F. (2009). Heart rate variability explored in the frequency domain: A tool to investigate the link between heart and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *33*, 71–80. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.006>
- Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N., & Collado, D. (2005). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *67*, 957–963. <http://doi.org/67/6/957> [pii]

- Morin, C. M., Culbert, J. P., & Schwartz, S. M. (1994). Nonpharmacological interventions for insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *American Journal of Psychiatry*, *151*, 1172–1180. <http://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1172>
- Mostoufi, S. M., Afari, N., Ahumada, S. M., Reis, V., & Wetherell, J. L. (2012). Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. *Journal of Psychosomatic Research*, *72*, 39–44. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.05.007>
- Muñoz, M. A., Idrissi, S., Sánchez-Barrera, M. B., Fernández, M. C., & Vila, J. (2011). Motivation to quit smoking and startle modulation in female smokers: Context specificity of smoking cue reactivity. *Psychopharmacology*, *218*, 525–532. <http://doi.org/10.1007/s00213-011-2334-0>
- Muñoz, M. A., Idrissi, S., Sánchez-Barrera, M. B., Fernández, M. C., & Vila, J. (2013). Tobacco craving and eyeblink startle modulation using 3D immersive environments: a pilot study. *Psychology of Addictive Behaviors*, *27*, 243–248. <http://doi.org/10.1037/a0028745>.
- Naschitz, J., Rozenbaum, M., Fields, M., Enis, S., Manor, H., Dreyfuss, D., ... Rosner, I. (2005). Cardiovascular reactivity in fibromyalgia: evidence for pathogenic heterogeneity. *The Journal of Rheumatology*, *32*, 335–339.
- Negrão, A. B., Deuster, P. A., Gold, P. W., Singh, A., & Chrousos, G. P. (2000). Individual reactivity and physiology of the stress response. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *54*, 122–128. [http://doi.org/10.1016/S0753-3322\(00\)89044-7](http://doi.org/10.1016/S0753-3322(00)89044-7)
- Nicassio, P., Radojevic, V., Weisman, M., Schuman, C., Kim, J., Schoenfeld-Smith, K., & Krall, T. (1997). A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, *24*, 2000 – 2007.
- Nielsen, L. A., & Henriksson, K. G. (2007). Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, *21*, 465–480. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.007>
- Okifuji, A., & Turk, D. C. (2002). Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *27*, 129–141. <http://doi.org/10.1023/A:1016243710507>

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](http://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Papousek, I., Nauschnegg, K., Paechter, M., Lackner, H. K., Goswami, N., & Schulter, G. (2010). Trait and state positive affect and cardiovascular recovery from experimental academic stress. *Biological Psychology*, *83*, 108–115. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.11.008>
- Parati, G., & Di Rienzo, M. (2003). Determinants of heart rate and heart rate variability. *Journal of Hypertension*, *21*, 477–80. <http://doi.org/10.1097/01.hjh.0000052455.40108.db>
- Passatore, M., & Roatta, S. (2006). Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: Whiplash associated disorders (WAD) as a model. *European Journal of Applied Physiology*, *98*, 423–449. <http://doi.org/10.1007/s00421-006-0312-8>
- Pedrosa Gil, F., Weigl, M., Wessels, T., Irnich, D., Baumüller, E., & Winkelmann, A. (2008). Parental bonding and alexithymia in adults with fibromyalgia. *Psychosomatics*, *49*, 115–22. <http://doi.org/10.1176/appi.psy.49.2.115>
- Perakakis, P., Joffily, M., Taylor, M., Guerra, P., & Vila, J. (2010). KARDIA: A Matlab software for the analysis of cardiac interbeat intervals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *98*, 83–89. <http://doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.10.002>
- Peters, M. L., Vlaeyen, J. W. S., & Van Drunen, C. (2000). Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain*, *86*, 283–292. [http://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00259-1](http://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00259-1)
- Pincus, T., & Morley, S. (2001). Cognitive-processing bias in chronic pain: a review and integration. *Psychological Bulletin*, *127*, 599–617.
- Pissiota, A., Frans, Ö., Michelgård, Å., Appel, L., Långström, B., Flaten, M. A., & Fredrikson, M. (2003). Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: A PET study of fear. *European Journal of Neuroscience*, *18*, 1325–1331. <http://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02855.x>
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, *74*, 116–143. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>
- Powers, M. B., & Emmelkamp, P. M. G. (2008). Virtual reality exposure therapy for anxiety

- disorders: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, 22, 561–569.
<http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.04.006>
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769–1772. <http://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>
- Raj, S., Brouillard, D., Simpson, C., Hopman, W., & Abdollah, H. (2000). No Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *Journal of Rheumatology*, 27, 2660–2665.
- Ramachandran, V. S., & Seckel, E. L. (2010). Using mirror visual feedback and virtual reality to treat fibromyalgia. *Medical Hypotheses*, 75, 495–496.
<http://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.07.003>
- Rennie, K. L., Hemingway, H., Kumari, M., Brunner, E., Malik, M., & Marmot, M. (2003). Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *American Journal of Epidemiology*, 158, 135–143.
<http://doi.org/10.1093/aje/kwg120>
- Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, A., & Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 125–134.
<http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.09.012>
- Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, A., Martín-Vázquez, M., & Duschek, S. (2010). Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosomatic Medicine*, 72, 462–470.
<http://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181da91f1>
- Reyes del Paso, G. A., Langewitz, W., Mulder, L. J. M., van Roon, A., & Duschek, S. (2013). The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: A review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*, 50, 477–487.
<http://doi.org/10.1111/psyp.12027>
- Reyes del Paso, G. A., Pulgar, A., Duschek, S., & Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *European Journal of Pain (London, England)*, 16, 421–9.
<http://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x>

- Rhudy, J. L., Delventura, J. L., Terry, E. L., Bartley, E. J., Olech, E., Palit, S., & Kerr, K. L. (2013). Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia. *Pain, 154*, 1045–1056. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.025>
- Rivera Redondo, J., & González Hernández, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology, 22*, 554–560.
- Rodríguez Franco, L., Caño García, F. J., & Blanco Picabía, A. (2000). Conductas de dolor y discapacidad en migrañas y cefaleas tensionales. Adaptación Española del Pain Behavior Questionnaire (PBQ) y del Headache Disability Inventory (HDI). *Análisis Y Modificación de Conducta*.
- Rosselló, F., Muñoz, M. A., Femenia, J., da Silva Costa, I., Frascarelli, M., Mantecón, A., ... Montoya, P. (2011). *Fibromyalgia and affective modulation of pain thresholds by using virtual environments*. Palma.
- Sánchez, M. B., Guerra, P., Muñoz, M. A., Mata, J. L., Bradley, M. M., Lang, P. J., & Vila, J. (2009). Communalities and differences in fear potentiation between cardiac defense and eyeblink startle. *Psychophysiology, 46*, 1137–1140. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00861.x>
- Sánchez, M., Ruiz-Padial, E., Pérez, N., Fernández, M. C., Cobos, P., & Vila, J. (2002). Modulación emocional de los reflejos defensivos mediante visualización de imágenes afectivas. *Psicothema, 14*, 702–707.
- Sánchez-Navarro, J. P., Martínez-Selva, J. M., Román, F., & Ginesa, T. (2006). The effect of content and physical properties of affective pictures on emotional responses. *The Spanish Journal of Psychology, 145–153*. <http://doi.org/10.1017/S1138741600006041>
- Sánchez-Navarro, J. P., Martínez-Selva, J. M., Torrente, G., & Román, F. (2008). Psychophysiological, behavioral, and cognitive indices of the emotional response: a factor-analytic study. *The Spanish Journal of Psychology, 11*, 16–25. <http://doi.org/10.1017/S1138741600004078>
- Sandercock, G. R. H., Bromley, P. D., & Brodie, D. A. (2005a). Effects of exercise on heart rate variability: Inferences from meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 37*, 433–439. <http://doi.org/10.1249/01.MSS.0000155388.39002.9D>

- Sandercock, G. R. H., Bromley, P. D., & Brodie, D. A. (2005b). The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *International Journal of Cardiology*, *103*, 238–247. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.09.013>
- Sandín, B., Chorot, P., Lostao, L., Joiner, T. E., Santed, M. A., & Valiente, R. M. (1999). Escalas PANAS de Afecto Positivo y Negativo: Validación Factorial y Convergencia Transcultural. *Psicothema*, *11*, 37–51.
- Sanz, J., Perdigón, A. L., & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*, *14*, 249–280.
- Sarnthein, J., Stern, J., Aufenberg, C., Rousson, V., & Jeanmonod, D. (2006). Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain : A Journal of Neurology*, *129*, 55–64. <http://doi.org/10.1093/brain/awh631>
- Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., Carrabba, M., Doria, A., & Atzeni, F. (2008). Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *37*, 353–365. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.08.008>
- Schaible, H.-G., Ebersberger, A., & Natura, G. (2011). Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Research & Therapy*, *13*, 210. <http://doi.org/10.1186/ar3305>
- Schmidt, J. E., Joyner, M. J., Tonyan, H. M., Reid, K. I., & Hooten, W. M. (2012). Psychological and Physiological Correlates of a Brief Intervention to Enhance Self-Regulation in Patients with Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *20*, 211–221. <http://doi.org/10.3109/10582452.2012.704142>
- Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (2003). Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*, *65*, 450–460. <http://doi.org/10.1097/01.PSY.0000035721.12441.17>
- Schroeder, E. B., Whitsel, E. A., Evans, G. W., Prineas, R. J., Chambless, L. E., & Heiss, G. (2004). Repeatability of heart rate variability measures. *Journal of Electrocardiology*, *37*, 163–172. <http://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.04.004>
- Schupp, H. T., Cuthbert, B. N., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (1997). Probe P3 and

- blinks: Two measures of affective startle modulation. *Psychophysiology*, *34*, 1–6.
- Seitz, C. A., Poyrazli, S., Harrisson, M. A., Flickinger, T., & Turkson, M. (2014). Virtual Reality Exposure Therapy for Military Veterans with Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *The New School Psychology Bulletin*, *11*, 15–29. Retrieved from <http://www.nspb.net/index.php/nspb/article/view/5>
- Seligman, M. E. P., Rashid, T., & Parks, A. C. (2006). Positive psychotherapy. *The American Psychologist*, *61*, 774–788. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.61.8.774>
- Sitges, C., Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M., & Montoya, P. (2010). Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients. *International Journal of Psychophysiology*, *77*, 176–183. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.05.010>
- Sitges, C., García-Herrera, M., Pericás, M., Collado, D., Truyols, M., & Montoya, P. (2007). Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients. *Journal of Affective Disorders*, *104*, 73–82. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-35748956711&partnerID=40&md5=e36731ef0e004e50b4f9f11ec8235951>
- Slater, M., Usoh, M., & Steed, A. (1994). Depth of presence in virtual environments. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, *3*, 130–144. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013904>
- Spielberger, C., Gorsuch, R., & Lushene, R. (1970). *Manual for the State/Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Spielberger, C., Gorsuch, R., & Lushene, R. (1982). *Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo*. Madrid: TEA.
- Staud, R. (2008). Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Future Rheumatology*, *1*, 475–483. <http://doi.org/10.2217/17460816.3.5.475>.
- Staud, R. (2011). Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *25*, 155–164. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.010>
- Stevens, A., Batra, A., Kotter, I., Bartels, M., & Schwarz, J. (2000). Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Research*, *97*, 237–247.

- Tait, R. C., & Chibnall, J. T. (1997). Development of a brief version of the Survey of Pain Attitudes. *Pain, 70*, 229–235. [http://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)03330-7](http://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)03330-7)
- Tak, L. M., Riese, H., de Bock, G. H., Manoharan, A., Kok, I. C., & Rosmalen, J. G. M. (2009). As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. *Biological Psychology, 82*, 101–110. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.05.002>
- Tarkiainen, T. H., Timonen, K. L., Tiittanen, P., Hartikainen, J. E. K., Pekkanen, J., Hoek, G., ... Vanninen, E. J. (2005). Stability over time of short-term heart rate variability. *Clinical Autonomic Research, 15*, 394–399. <http://doi.org/10.1007/s10286-005-0302-7>
- Task Force. (1996). Guidelines Heart rate variability. *European Heart Journal, 17*, 354–381. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
- Terkelsen, A. J., Mølgaard, H., Hansen, J., Andersen, O. K., & Jensen, T. S. (2005). Acute pain increases heart rate: Differential mechanisms during rest and mental stress. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 121*, 101–109. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2005.07.001>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in ER and dysregulation. *Journal of Affective Disorders, 61*, 201–216.
- Thieme, K., Flor, H., & Turk, D. C. (2006). Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Research & Therapy, 8*, R121. <http://doi.org/10.1186/ar2010>
- Thieme, K., & Gracely, R. H. (2009). Are psychological treatments effective for fibromyalgia pain? *Current Rheumatology Reports, 11*, 443–450. <http://doi.org/10.1007/s11926-009-0065-6>
- Thieme, K., & Turk, D. C. (2012). Cognitive-behavioral and operant-behavioral therapy for people with fibromyalgia. *Reumatismo, 64*, 275–285. <http://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.275>
- Thieme, K., Turk, D. C., & Flor, H. (2007). Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care and Research, 57*, 830–836. <http://doi.org/10.1002/art.22778>
- Thorne, G. L., Dawson, M. E., & Schell, A. M. (2006). Effects of perceptual load on startle reflex

- modification at a long lead interval. *Psychophysiology*, *43*, 498–503.
- Tortella-Feliu, M., Botella, C., Llabrés, J., Bretón, J., Riera del Amo, A., & Gelabert, J. M. (2011). Virtual Reality Versus Computer-Aided Exposure Treatments. *Behavior Modification*, *35*, 3–30. <http://doi.org/10.1177/0145445510390801>
- Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P., & Marchand, S. (2005). Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: A gender effect. *Journal of Pain*, *6*, 341–347. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.351>
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *70*, 678–690. <http://doi.org/10.1037/0022-006X.70.3.678>
- Turk, D. C., Swanson, K. S., & Tunks, E. R. (2008). Psychological Approaches in the Treatment of Chronic Pain Patients - When Pills, Scalpels, and Needles are not Enough. *Canadian Journal of Psychiatry*, *53*, 213 – 223.
- Turner, J. A., Jensen, M. P., & Romano, J. M. (2000). Do beliefs, coping, and catastrophizing independently predict functioning in patients with chronic pain? *Pain*, *85*, 115–125. [http://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00259-6](http://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00259-6)
- Turpin, G. (1986). Effects of stimulus intensity on autonomic responding: the problem of differentiating orienting and defense reflexes. *Psychophysiology*. <http://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1986.tb00583.x>
- Valenzuela, J., Gning, I., Irazazaval, M., Fasce, G., Marin, L., Mendoza, T. R., ... Cleeland, C. S. (2012). *Psychometric validation of the Spanish version of the Brief Fatigue Inventory*. Houston.
- Vallejo, M., Márquez, M. F., Borja-Aburto, V. H., Cárdenas, M., & Hermsillo, A. G. (2005). Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability: A multivariable analysis. *Clinical Autonomic Research*, *15*, 292–298. <http://doi.org/10.1007/s10286-005-0272-9>
- Van Damme, S., Legrain, V., Vogt, J., & Crombez, G. (2010). Keeping pain in mind: A motivational account of attention to pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*, 204–213. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.005>
- van Koulil, S., Eftting, M., Kraaimaat, F. W., van Lankveld, W., van Helmond, T., Cats, H., ...

- Evers, A. W. M. (2007). Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*, 571–81. <http://doi.org/10.1136/ard.2006.054692>
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W. G., van Doornen, L. J. P., Bijlsma, J. W. J., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *64*, 159–167. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.08.009>
- van Zyl, L. T., Hasegawa, T., & Nagata, K. (2008). Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *BioPsychoSocial Medicine*, *2*, 12. <http://doi.org/10.1186/1751-0759-2-12>
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., & Lehrer, P. M. (2006). Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. *Applied Psychophysiology Biofeedback*, *31*, 129–142. <http://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>
- Vierck, C. J. (2006). Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain*, *124*, 242–263. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.001>
- Vila, J. (1995). Cardiac psychophysiology and health. In J. Rodríguez Marin (Ed.), *Health Psychology and Quality of Life Research* (pp. 520–540). Alicante: Universidad de Alicante.
- Vila, J., Fernández, M. C., Pegalajar, J., Vera, M. N., Robles, H., Pérez, N., ... Ruiz-Padial, E. (2003). A new look at cardiac defense: attention or emotion? *The Spanish Journal of Psychology*, *6*, 60–78. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12765052>
- Vila, J., Guerra, P., Muñoz, M. A., Vico, C., Viedma-del Jesús, M. I., Delgado, L. C., ... Rodríguez, S. (2007). Cardiac defense: From attention to action. *International Journal of Psychophysiology*, *66*, 169–182.
- Vila, J., Sanchez, M., Ramírez, I., Fernández, M. C., Cobos, P., Rodríguez, S., ... Poy, R. (2001). El sistema internacional de imágenes afectivas (IAPS): Adaptación española. Segunda parte. *Revista de Psicología General y Aplicada*, *54*, 635 a 657.
- Visser, B., & Van Dieën, J. H. (2006). Pathophysiology of upper extremity muscle disorders. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, *16*, 1–16. <http://doi.org/10.1016/j.jelekin.2005.06.005>
- Ware J E, J., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36).

Medical Care, 30, 473–483.

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063–70. <http://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>

Weiß, S., Winkelmann, A., & Duschek, S. (2013). Recognition of facially expressed emotions in patients with fibromyalgia syndrome. *Behavioral Medicine*, 39, 146–54. <http://doi.org/10.1080/08964289.2013.818932>

Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 306–313. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2008.05.005>

Williams, D. A. (2003). Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 17, 649–665. [http://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00034-2](http://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00034-2)

Wolfe, F., & Häuser, W. (2011). Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of Medicine*, 43, 495–502. <http://doi.org/10.3109/07853890.2011.595734>

Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General-Population. *Arthritis and Rheumatism*, 38, 19–28. <http://doi.org/10.1002/art.1780380104>

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160–172.

Yalcin, I., & Barrot, M. (2014). The anxiodepressive comorbidity in chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27, 520–527. <http://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000116>

ANEXOS



Universitat
de les Illes Balears

Dr. Miguel Ángel Muñoz García, como coautor del siguiente artículo

- Rosselló, F., **Muñoz, M.A.**, Duscheck, S., & Montoya, P. (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 77, 721-732. doi: 10.1097/PSY.0000000000000217 (factor de impacto de 3.473 / Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2014).

Declaro:

que acepto que la Sra. Francisca Victoria Rosselló Muntaner, presente el artículo anteriormente citado como autor principal y forme parte de su tesis doctoral. Dicho artículo no podrá formar parte de ninguna otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de lo expuesto, firmo este documento:

Dr. Miguel Ángel Muñoz García

Granada, 21/04/16



Universitat
de les Illes Balears

Dr. Stefan Duscheck, como coautor del siguiente artículo

- Rosselló, F., Muñoz, M.A., **Duscheck, S.**, & Montoya, P. (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 77, 721-732. doi: 10.1097/PSY.0000000000000217 (factor de impacto de 3.473 / Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2014).

Declaro:

que acepto que la Sra. Francisca Victoria Rosselló Muntaner, presente el artículo anteriormente citado como autor principal y forme parte de su tesis doctoral. Dicho artículo no podrá formar parte de ninguna otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de lo expuesto, firmo este documento:

Dr. Stefan Duscheck

Hall in Tirol (Austria), 20/04/2016



Universitat
de les Illes Balears

Dr. Pedro José Montoya Jiménez, como coautor del siguiente artículo

- Rosselló, F., Muñoz, M.A., Duscheck, S., & **Montoya, P.** (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients with Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 77, 721-732. doi: 10.1097/PSY.0000000000000217 (factor de impacto de 3.473 / Thomson Reuters Web of Knowledge, Journal Citation Reports 2014).

Declaro:

que acepto que la Sra. Francisca Victoria Rosselló Muntaner, presente el artículo anteriormente citado como autor principal y forme parte de su tesis doctoral. Dicho artículo no podrá formar parte de ninguna otra tesis doctoral.

Y para que quede constancia de lo expuesto, firmo este documento:

Dr. Pedro J. Montoya Jiménez

Palma, Mayo de 2016

Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients With Fibromyalgia

Francisca Rosselló, MSc, Miguel A. Muñoz, PhD, Stefan Duschek, PhD, and Pedro Montoya, PhD

ABSTRACT

Objectives: Emotional dysregulation and abnormal processing of affective information are thought to play a significant role for the maintenance of pain in fibromyalgia. The motivational priming hypothesis states that negative emotions could increase pain via activation of the aversive system, thus leading to an affective modulation of defensive reflexes. Nevertheless, little is known about peripheral and central correlates of affective reflex modulation in fibromyalgia.

Methods: Thirty patients with fibromyalgia and 30 healthy individuals were asked to view three video clips from a self-perspective to induce specific mood states. Video clips consisted of the same virtual walk through different locations of a park under three affective environments (unpleasant, pleasant, and neutral). Startle eyeblink reflex and heart rate response elicited by abrupt startle noises, as well as heart rate variability and electroencephalography (EEG) oscillations were recorded when participants were passively viewing the virtual environments.

Results: Patients with fibromyalgia rated all environments as more negative and arousing than did healthy controls (p values $< .05$). Nevertheless, startle eyeblink reflex and heart rate response were lower in patients with fibromyalgia than in healthy controls when viewing all three environments (p values $< .05$). Patients with fibromyalgia also displayed lower heart rate variability, as well as higher EEG power (2–22 Hz) during all environments than did healthy controls (p values $< .05$).

Conclusions: Patients with fibromyalgia were characterized by relevant deficits in affective modulation of startle and cardiac responses, heart rate variability, and EEG power spectra in response to sustained induction of affective states. These findings suggest an alteration of emotional and attentional aspects of information processing at subjective, autonomic, and central nervous system levels.

Key words: fibromyalgia, chronic pain, affective processing, startle reflex, heart rate variability, EEG power spectra.

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a disorder characterized by widespread chronic pain, sleep disturbances, fatigue, cognitive impairment, and affective disturbances (1). Several studies have shown that patients with FM are particularly vulnerable to the effects of negative mood, and that affective disorders like depression and anxiety are very prevalent (2–5). Although the etiology of FM is still unknown, hyperalgesia is commonly assumed to result from sensitization of central nervous system (2–4,6,7), whereas deficits in affective regulation have been linked to the maintenance of clinical symptoms over time (5,8–10). Furthermore, it has been suggested that patients with FM could be characterized by an attentional bias toward negative and pain-related

information, as well as by hypervigilance to bodily sensations (9–11).

A plausible theoretical framework to explain the impact of affective mood on pain processing is provided by Lang's (12) motivational priming hypothesis. According to this hypothesis, emotion is governed by two opponent motivational systems (appetitive/approach and aversive/

ANOVA = analysis of variance, **ECG** = electrocardiography, **EEG** = electroencephalography, **EMG** = electromyography, **EOG** = electrooculography, **FM** = fibromyalgia, **HC** = healthy control, **HF** = high frequency, **HR** = heart rate, **HRV** = heart rate variability, **IBI** = interbeat interval, **IASP** = International Affective Picture System, **LF** = low frequency, **SD** = standard deviation, **SDNN** = standard deviation of the normal-to-normal R-R intervals, **SUS** = Slater-Usch-Steed questionnaire

From the Research Institute on Health Sciences (IUNICS) and Department of Psychology (Rosselló, Montoya), University of Balearic Islands, Palma de Mallorca, Spain; Department of Personality (Muñoz), University of Granada, Granada, Spain; and Institute of Applied Psychology (Duschek), University for Health Sciences Medical Informatics and Technology (UMIT), Hall in Tyrol, Austria.

Address correspondence and reprint requests to Pedro Montoya, PhD, Research Institute on Health Sciences (IUNICS), University of Balearic Islands, Cra. Valldemossa km 7.5, 07122 Palma de Mallorca, Spain. E-mail: pedro.montoya@uib.es

Received for publication April 3, 2014; revision received February 11, 2015.

DOI: 10.1097/PSY.0000000000000217

Copyright © 2015 by the American Psychosomatic Society

avoidance systems), and pain could be increased via priming or activation of the aversive system. In this sense, we have previously reported that clinical pain and brain processing of nonpainful somatosensory information were significantly enhanced in FM when innocuous somatic stimuli were presented together with aversive pictures (8,9). We have also found that patients with FM displayed increased early brain responses to faces expressing pain and anger in others, whereas pain-free controls were characterized by enhanced early brain responses to happy faces (13). Moreover, it has been observed that threatening pictures elicited increased subjective ratings of unpleasantness and enhanced corrugator EMG activity in patients with FM as compared with healthy controls, whereas no significant group differences appeared in response to pleasant pictures (5). These findings demonstrate that affective disturbances in FM reflect emotional dysregulation as a consequence of enhanced activation of the aversive motivational system.

The affective modulation of subjective and autonomic responses to startle probes has been also used to examine the activation of these two motivational systems in healthy controls. Several studies have demonstrated that viewing slides depicting scenes of negative emotional valence may potentiate the startle eyeblink reflex, whereas viewing pleasant pictures may inhibit this reflex (14). Moreover, it has been shown that heart rate acceleration became potentiated when participants are under negative emotional states triggered by danger or threat signals (15). Although the affective modulation of protective reflexes constitutes a more implicit and complementary experimental procedure for testing the hypothesis of an abnormal activation of the appetitive and aversive motivational system in clinical populations such as FM, research is still scarce and contradictory results have been found. Thus, for instance, two studies have shown that patients with FM and healthy controls did not differ neither on startle eyeblink elicited by noise probes (5), or on subjective ratings elicited by experimentally induced pressure pain (16) when they were viewing unpleasant stimuli like attack-related or pain-related pictures. By contrast, a recent study observed that although patients with FM and healthy controls displayed a similar affective modulation of nociceptive flexion reflex (elicited by suprathreshold electrical stimulation over the sural nerve), pain ratings were modulated by affective content in healthy controls but not in patients with FM (17). These findings may suggest that although affective picture viewing is an appropriate tool for eliciting an activation of the defensive motivational system, it would not be able to appropriately engage modulatory affective systems during the processing of painful or acoustic startle probes in FM. This lack of affective startle modulation could stem from an inability of startle probes to mimic clinical pain (16), or even from an inability of discrete picture presentation to evoke sustained and personally

relevant mood states similar to those felt by patients with FM.

The present study is concerned with possible differences in autonomic and central nervous responses during affective startle modulation in FM and healthy controls. For this purpose, we used virtual environments to induce sustained, ecologically valid, and life-like mood states (18–20), together with the recording of several psychophysiological variables such as startle eyeblink reflex, heart rate response, heart rate variability (HRV), and power spectra of several electroencephalography (EEG) bands to assess the activation of the aversive motivational system. Based on previous findings, we hypothesized that patients with FM would rate virtual environments as more unpleasant and arousing, and that they would display enhanced startle eyeblink potentiation and increased heart rate response to startle probes when viewing unpleasant virtual environments in comparison with pain-free controls. Moreover, given that reduced HRV is associated with impaired self-regulation capacity and behavioral inflexibility to changing environmental requirements (4,21–23), we expected that patients with FM would show stronger reduction of HRV than healthy controls during the activation of the aversive motivational system. Finally, considering that increased delta (0.5–4 Hz) and theta band power (4–8 Hz) are regarded as cortical correlates of emotional regulation (24–27), and enhanced alpha (8–12 Hz) and beta band power (13–30 Hz) are associated with increased attentional and cortical arousal (24–26) in response to unpleasant stimuli (27–29), we also hypothesized that patients with FM would display increased EEG power in the frequency range of 2 to 22 Hz when viewing the unpleasant virtual environment as compared with pain-free controls. In summary, an enhanced activation of the aversive motivational system was expected in patients with FM as physiological response to the sustained induction of negative mood states by ecologically valid virtual environments.

METHODS

Participants

Thirty female patients with FM (mean M; [standard deviation {SD}] age = 52.3 [10.4] years) according to the 1990 American College of Rheumatology's criteria (30) and 30 female healthy controls (M [SD] age = 48.1 [10.1] years) with comparable sociodemographic data participated in the study. Potential participants were initially contacted through advertisements in several local citizens associations (patients with FM, cultural, sport, nonprofit). Participants were excluded if they were pregnant and had a concurrent autoimmune or inflammatory disease that causes pain, a neurological disease, or a psychiatric diagnosis (e.g., current schizophrenia or substance abuse). All selected participants were right handed and had normal hearing and normal or corrected visual acuity. Patients with FM were taking medication including analgesic/myorelaxant/nonsteroidal anti-inflammatory drug (53.3%), antidepressant (80%), anxiolytic (53.3%), and antiepileptic drugs (46.7%). Sixteen patients with FM self-reported that they were diagnosed as having depression by their physicians.

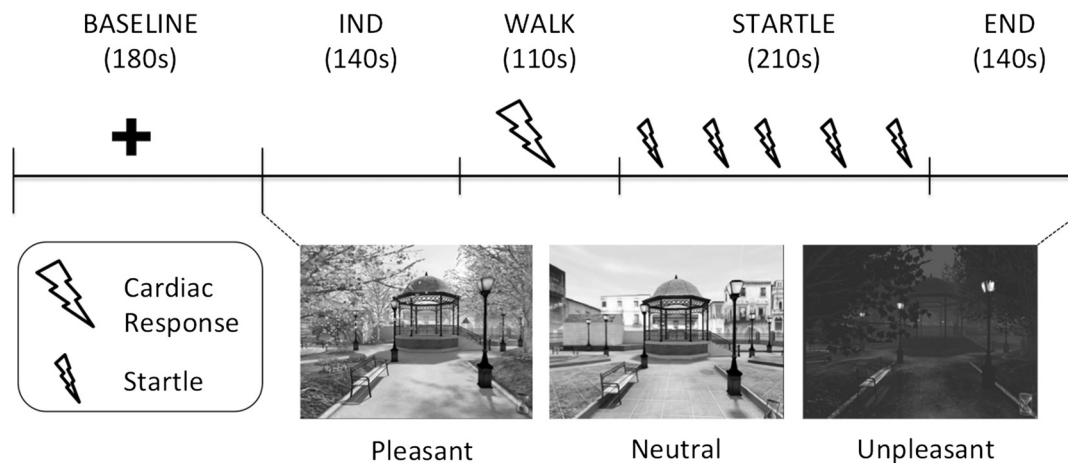


FIGURE 1. Experimental design: phases of the video clips (induction, walking, startle, end) and examples of the three virtual environments (pleasant, unpleasant, neutral). One intense white noise was presented around 60 seconds (± 15 seconds) after beginning of the walking phase to elicit changes in heart rate response. In addition, five trials of combined sentence-picture stimuli and startle noise were presented at 35, 70, 105, 140, and 175 seconds after beginning of the startle phase onset.

Participants were verbally informed about the study at the time of recruitment and written consent was obtained. The study was in accordance with the Declaration of Helsinki (1991) and was approved by the Ethics Committee of the Regional Government of the Balearic Islands (IB800/07 April 2007).

Affective Task

At the beginning of the study, participants underwent a semistandardized interview, including pain history and an assessment of current affective experience by using the two 10-item subscales of the Positive and Negative Affect Schedule questionnaire (31). In addition, participants completed the 10-item Edinburgh Handedness Inventory (32) to assess manual dominance.

Participants were asked to sit comfortably when viewing three 10-minute computer-generated video clips from a self-perspective. These video clips were obtained from those previously validated by Baños et al. (18). Each video clip displayed a virtual walk through different locations of a park under one of three affective contexts or environments: pleasant, neutral, and unpleasant. All video clips displayed a similar structure with four different phases, which will be referred to in this article as *induction*, *walking*, *startle*, and *end* (Fig. 1):

1. Induction of mood state (emotional induction, total duration 140 seconds): a specific affective state (pleasant, neutral or unpleasant) was induced by narrating what an observer would feel when walking through the park.
2. Walking through the park (walking, total duration 110 seconds): video clips displayed moving camera shots simulating a walking tour through the park. One intense white noise (105-dB intensity, 500-millisecond duration) was always presented around 60 (± 15) seconds after beginning of this phase to elicit a heart rate response.
3. Elicitation of startle eyeblink responses (startle, total duration 210 seconds): video clips displayed camera shots showing simultaneously sentences (e.g., “Life is wonderful,” “The flat is on sale,” “My body does not hold so much suffering”) and pictures from the International Affective Picture System (IAPS) (32)¹ The sentence-picture

¹The IAPS stimuli and technical manuals can be obtained on request from the authors. The following IAPS stimuli were used in the present study: 1340, 1602, 2550, 8120, and 8350 (pleasant pictures); 6550, 2800, 2120, 9490, and 3230 (unpleasant pictures); and 2235, 7041, 7095, 2514, and 7185 (neutral pictures).

stimuli were presented at fixed time points (35, 70, 105, 140, and 175 seconds) after the startle phase onset. Each sentence-picture stimulus presentation took 12 seconds and was always associated with an intense white noise (105-dB intensity, 50-millisecond duration, instantaneous rise time) to elicit a startle eyeblink reflex. The startle probe was delivered at a random time point between onset and offset of the sentence-picture presentation. Five startle trials were given during this phase of each video clip.

4. End of the virtual walking (end, total duration 140 seconds): video clips displayed moving camera shots showing the observer arriving to a theatre and sitting down to relax.

After viewing each video clip, the Self-Assessment Manikin was applied to examine subjective ratings of valence and arousal (33). Participants were asked to rate the video clips for valence and arousal on a numerical scale ranging between 1 (low pleasantness, or low arousal) and 9 (high pleasantness, or high arousal). In addition, the level of presence elicited by the virtual environments was assessed with a short questionnaire developed by Slater and colleagues (SUS) (34). This questionnaire asks participants to rate their feelings of presence (“Please rate your sense of being in the virtual space”), reality (“To what extent were there times during the experience when the virtual space was the reality for you?”), and memory (“When you think back about your experience, do you think of the virtual space more as images that you saw, or more as somewhere that you visited?”) on a numerical scale from 1 (minimum level) to 7 (maximum level). The score for the level of presence was obtained by adding the three ratings from the SUS questionnaire.

Physiological Data Acquisition

Physiological signals from electromyography (EMG), electrocardiography (ECG), EEG, and electrooculography (EOG) were continuously acquired when participants were viewing the video clips. Data acquisition always started 3 minutes before the presentation of video clips (baseline) and finished at the end of video clip. EMG and ECG were acquired by using a Biopac amplifier (MP150; Biopac Systems, Inc, Goleta, CA), whereas EEG and EOG signals were acquired by using a BrainAmp amplifier (Brain Products, Inc, Gilching, Germany).

Startle eyeblink reflex was recorded from EMG activity by placing two miniature Ag/AgCl electrodes over the right *orbicularis oculi* muscle. EMG data were acquired with a sampling rate of 1000 Hz, a 50-Hz notch

filter, and a 30- to 500-Hz band-pass filter. Data were analyzed offline by rectifying and integrating the signal in the time interval from -50 milliseconds (baseline) to 250 milliseconds after the startle onset (35). A startle response was defined as the highest EMG peak with latency between 20 and 110 milliseconds after stimulus onset, and amplitude greater than 2 SDs above the mean EMG baseline (36,37). Trials without detectable peaks were rejected (4.1% of the trials). Peak amplitudes of startle responses were normalized to a distribution with a mean of 50 and an SD of 10.

ECG was recorded by using lead I configuration and a 1- to 35-Hz band-pass filter. The ECG signal was averaged second by second, and heart rate was obtained from interbeat intervals (IBIs) by using an ECG beat detection software program (QRSTool) (38). The IBI series generated by the ECG beat detection program were visually inspected and corrected by manual addition or removal of individual beats for missed or extra beats, respectively (38). ECG data from one patient were completely discarded because of technical problems during data acquisition. HRV was computed in time and frequency domains by using the procedure by Berger et al. (39) during the 140 seconds of baseline and emotional induction phase of each video clip. In the time domain, the SD of normal to normal R-R intervals or IBIs (SDNN) was computed. In the frequency domain, the power spectra of high-frequency (HF; 0.15–0.4 Hz) and low-frequency (LF) components (0.04–0.15 Hz) were computed by using fast Fourier transformation. Data were log transformed to correct for a skewed positive distribution.

During the walking phase of the video clips, the magnitude of the heart rate response to intense white noise was also calculated. The heart rate response was defined as the change in heart rate values during the 80 seconds after noise onset with respect to mean values during the 15 seconds immediately before noise onset. We used a simplified representation of the averaged cardiac response based on data corresponding to heart rate of following 10 progressively longer time intervals: two 3-second intervals (0"–3," 3"–6"), two 5-second intervals (6"–11," 11"–16"), three 7-second intervals (16"–23," 23"–30," 30"–37"), and three 13-second intervals (37"–50," 50"–63," 63"–80"). Previous research has shown that this simplified representation facilitates statistical analyses without altering the topographic characteristic of the heart rate response (15). Amplitude and latency of maximum (acceleration) and minimum (deceleration) values of the heart rate response were computed.

EEG was recorded from 32 scalp electrodes placed following the international 10/20 system and with mastoids electrodes as reference. Eye movements (EOG) were recorded by placing one electrode above and below the left eye. All EEG and EOG electrode impedances were kept below 5 k Ω . EEG and EOG were acquired with a sampling rate of 1000 Hz, a high-pass filter at 0.10 Hz, a low-pass filter at 70 Hz, and a 50-Hz notch filter. EEG and EOG waveforms were segmented offline in three time series corresponding to following three phases of the video clips: baseline (140 seconds), emotional induction (140 seconds), and end (140 seconds). Time series were further segmented in epochs of 512 data points (1024 milliseconds) and filtered (0.05 Hz low pass and 30 Hz high pass). EEG epochs were corrected for eye-movement artifacts by using the regression method by Gratton et al. (40). Furthermore, EEG epochs containing artifacts (maximal allowed voltage step/sampling point = 100 μ V, minimal allowed amplitude = -100 μ V, maximal allowed amplitude = 100 μ V, or maximal allowed absolute difference in the epoch = 100 μ V) were automatically rejected (approximately, 9.6% of all epochs). Finally, averaged power spectra of the following frequency bands were determined by using fast Fourier transform: delta (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta₁ (12–18 Hz), and beta₂ (18–22 Hz).

Design and Procedure

Data were collected within a single experimental session of 120 minutes from March 2010 to July 2011. Participants completed the Positive and Negative Affect Schedule to characterize their mood state at the beginning of the experiment, as well as the Edinburg Handedness Inventory immediately after obtaining informed consent. The order of presentation of

video clips (pleasant, neutral, and unpleasant) was assigned depending on the arrival of participants to the laboratory following a Latin Square procedure. The participants were seated in a dimly lit sound-attenuated room in front of a curved screen (120 \times 100 cm) and were instructed to pay attention to the virtual environments and to imagine the virtual walking through the park from a self-perspective. After each video clip, the participants completed the Self-Assessment Manikin and the self-report questionnaire to evaluate the feeling of presence elicited by each environment.

Statistical Analyses

Demographic data and questionnaires were analyzed by means of two-sample *t* tests to examine differences between patients with FM and healthy controls.

Statistical effects on subjective ratings responses were evaluated by using analyses of variance (ANOVAs) with between-participant factor group (patients with FM versus healthy controls) and within-participant factors environment (pleasant, neutral, and unpleasant). Startle eyeblink responses were statistically analyzed by using ANOVA with between-participant factor GROUP and within-participant factors environment and trial (five trials). Maximum (acceleration) and minimum (deceleration) values of the heart rate response to intense white noise were analyzed by using ANOVAs with the factors group and environment. Because of physiological habituation of heart rate response, only data from the first video clip of each participant were analyzed for this variable. HRV data were statistically analyzed by using ANOVAs with factors group, environment, and phase (baseline versus emotional induction).

Before statistical analyses, EEG data were pooled according to the following scalp sites: frontal (F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8), centroparietal (T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8), and parieto-occipital (P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2). EEG data were statistically analyzed by using ANOVAs with factors group, environment, phase (baseline, emotional induction, end), and brain (frontal, centroparietal, parieto-occipital) for each EEG band frequency.

Additional statistical analyses were conducted in patients with FM for all psychophysiological variables to determine whether there were differences between patients with and without depression.

For all ANOVAs, degrees of freedom were corrected with Greenhouse-Geisser epsilons. All post hoc analyses were based on pairwise mean comparisons with Bonferroni adjustment. Statistical analyses were conducted with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc, version 19.0).

RESULTS

Mean comparisons between patients with FM and healthy controls revealed that both groups were comparable on age, body mass index, and mood state (Table 1).

Subjective Ratings

A significant effect was found on valence ratings due to group ($F(1,54) = 4.6, p = .037$), indicating that patients with FM rated the three virtual environments as more unpleasant than did healthy controls. In addition, a significant effect due to environment was observed ($F(2,108) = 88.9, p < .001$), showing that pleasant environments elicited the highest ratings of pleasantness (M [SD] = 6.6 [1.4]), followed by neutral (M [SD] = 4.9 [1.3]) and unpleasant environments (M [SD] = 3.5 [1.7]). Post hoc tests also showed significant differences for all pairs of mean comparisons (all *p* values < .05). The interaction effect group \times environment was not significant.

A significant effect of GROUP was also found on arousal ratings ($F(1,54) = 5.4, p = .024$), indicating that patients with FM rated all virtual environments as more arousing than did healthy controls. Significant differences due to environment were also found ($F(2,108) = 11.7, p < .001$), showing that the most arousing stimulus was the unpleasant environment (M [SD] = 5.0 [2.3]), followed by neutral (M [SD] = 3.6 [2.5]) and pleasant environments (M [SD] = 3.1 [2.5]). Significant differences were found between unpleasant and the two other environments (all p values $< .05$), but not between pleasant and neutral environments. No significant effects due to group \times environment were found (Fig. 2).

Regarding the feeling of presence (SUS questionnaire) in the virtual environments, the ANOVA yielded no significant effects due to group ($F(1,54) = 0.5, p = .82$), environment ($F(2,108) = 2.3, p = .10$), or group \times environment ($F(2,108) = 1.1, p = .33$). Presence scores were similar for all environments in patients with FM (pleasant: M [SD] = 11.8 [5.9]; neutral: M [SD] = 11.2 [5.3]; and unpleasant: M [SD] = 11.3 [5.8]) and healthy controls (pleasant: M [SD] = 11.7 [5.4]; neutral: M [SD] = 9.8 [4.8]; and unpleasant: M [SD] = 11.8 [5.3]).

Startle Eyeblink Reflex

The ANOVA on the magnitude of the startle eyeblink reflex showed a significant effect of group ($F(1,54) = 8.1, p = .006$), with lower responses in patients with FM than in healthy controls for all virtual environments. Furthermore, a significant effect of group \times environment ($F(2,166) = 4.6, p = .041$) indicated that larger startle responses were elicited by unpleasant environment than by pleasant ones in healthy controls ($p < .01$), whereas no significant differences were observed in patients with FM ($p > .05$).

Finally, significant effects of trial ($F(4,232) = 11.5, p < .001$) and environment \times trial ($F(8,468) = 5.4, p < .001$) revealed that magnitude of startle responses varied across trials (Trial 1 > Trial 4; Trial 2 > Trial 4; Trial 3 > Trial 4; Trial 3 > Trial 5; all p values $< .05$) and, specifically, that this effect was different for pleasant (Trial 4 > rest of trials) than for unpleasant environments (Trial 1 > Trial 5; all p values $< .01$; Fig. 3).

An additional ANOVA in patients with FM revealed that there was no significant difference between patients with ($n = 16$) and without depression ($n = 14$) on startle magnitude.

Heart Rate Response

Figure 4 displays a simplified representation of heart rate changes elicited by the intense noise during the walking phase of video clips. A first acceleration of heart rate followed by a sustained deceleration was observed in both groups during the three affective environments.

Regarding the accelerative component of the heart rate response, a significant effect of group was found ($F(1,52) = 5.9, p = .019$), indicating that the maximum value of the heart rate changes occurred later in patients with FM (median = 2) than in healthy controls (median = 1). No other significant effects were found.

Regarding the decelerative component of heart rate response, significant effects due to group were found ($F(1,52) = 4.9, p = .031$), with patients with FM showing lower deceleration (M [SD] = -0.7 [1.1] beats/min) than did healthy controls (M [SD] = -1.2 [0.8] beats/min). No other significant effects were found.

Additional ANOVAs in patients with FM revealed that there were no significant differences between patients with and without depression on the accelerative or the decelerative components of the heart rate response.

TABLE 1. Clinical and Demographic Characteristics of Healthy Controls and Patients With Chronic Pain

	Patients With Fibromyalgia ($n = 30$)	Healthy Controls ($n = 30$)	t test	p
Age, M (SD), y	52.3 (10.4)	48.1 (10.1)	$t = 1.614$.11
Depression, diagnosis, n (%)	16 (53.3)	—	—	—
Medication, n (%)				
Analgesic/Myorelaxant/NSAID	16 (53.3)	—	—	—
Antidepressants	24 (80.0)	—	—	—
Anxiolytics	16 (53.3)	—	—	—
Antiepileptics	14 (46.7)	—	—	—
PANAS, M (SD)				
Positive affect	24.7 (6.7)	27.8 (8.0)	$t = -1.468$.14
Negative affect	18.4 (7.4)	15.6 (5.2)	$t = 1.698$.096
BMI ^a , M (SD), kg/m ²	28.1 (4.4)	25.6 (5.7)	$t = 1.435$.16

M = mean; SD = standard deviation; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; BMI = body mass index.

^a Statistical analyses on BMI were performed using data from 18 patients with fibromyalgia and 18 healthy controls.

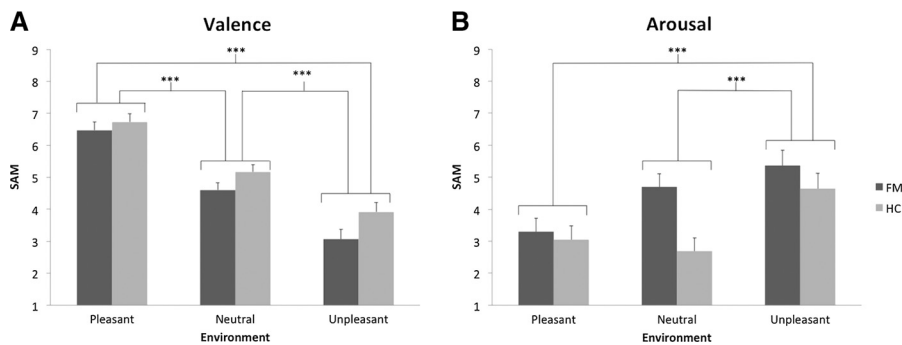


FIGURE 2. Mean scores and standard errors of the mean for valence (A) and arousal (B) ratings during the three environments in patients with FM and HCs. FM = fibromyalgia; HCs = healthy controls; SAM = Self-Assessment Manikin.

Heart Rate Variability

The ANOVAs revealed significant group effects on SDNN ($F(1,51) = 9.7, p = .003$), HF power ($F(1,51) = 9.5, p = .003$) and LF power of the HRV ($F(1,51) = 10.5, p = .002$), indicating that patients with FM displayed lower HRV than did healthy controls in response to all environments. A significant effect of environment was also found on SDNN values ($F(2,102) = 3.9, p = .033$), showing that unpleasant environments elicited overall lower HRV than did pleasant environments ($p = .047$).

Significant effects of phase (baseline versus emotional induction) was observed on SDNN ($F(1,51) = 4.7, p = .034$) and HF ($F(1,51) = 8.3, p = .006$) and LF power ($F(1,51) = 14.1, p < .001$), showing that HRV was overall lower during emotional induction than baseline. An interaction effect of environment \times phase was also observed on SDNN ($F(1,52) = 9.2, p = .001$) and LF power values ($F(1,52) = 9.2, p = .02$). Post hoc pairwise mean comparisons revealed that unpleasant environments elicited lower SDNN values than did pleasant ($p = .001$) and neutral environments ($p = .002$) only during emotional induction, and that unpleasant environments also elicited smaller LF values than did neutral environments ($p = .024$) during this phase (Fig. 5).

Additional ANOVAs in patients with FM revealed that there were no significant differences between patients with and without depression on the different indexes of HRV.

EEG Power Spectra

Delta EEG Power (2–4 Hz)

Significant effects of brain (frontal, centrottemporal, parieto-occipital; $F(2,102) = 38.8, p < .001$), phase (baseline, emotional induction, end; $F(2,102) = 5.7, p = .007$), brain \times phase ($F(4,204) = 14.4, p < .001$), and group \times environment \times phase ($F(4,204) = 2.9, p = .037$) were observed. Post hoc pairwise mean comparisons revealed that delta power was higher at frontal than at centrottemporal ($p < .001$) or parieto-occipital electrodes ($p < .001$). Furthermore, delta power was higher during emotional

induction ($p < .001$) and end phase of the video clips ($p < .001$) than during baseline at frontal electrode locations. Finally, we observed that patients with FM displayed greater delta power in response to neutral environments during baseline ($p = .039$), and to unpleasant environments during the end phase of the video clips ($p = .042$) than healthy controls.

Theta EEG Power (4–8 Hz)

Significant effects of brain ($F(2,102) = 23.8, p < .001$), phase ($F(2,102) = 38.6, p < .001$), and brain \times phase ($F(4,204) = 15.7, p < .001$) were found. Post hoc pairwise mean comparisons revealed that theta power was greater at frontal than at parieto-occipital ($p = .020$) or centrottemporal electrode locations ($p < .001$), and greater at parieto-occipital than at centrottemporal electrode locations ($p < .001$). Moreover, theta power was higher during both emotional induction and end phases of the video clips than during baseline at all electrode locations (all p values $< .001$). No significant effects due to group or its interactions were found.

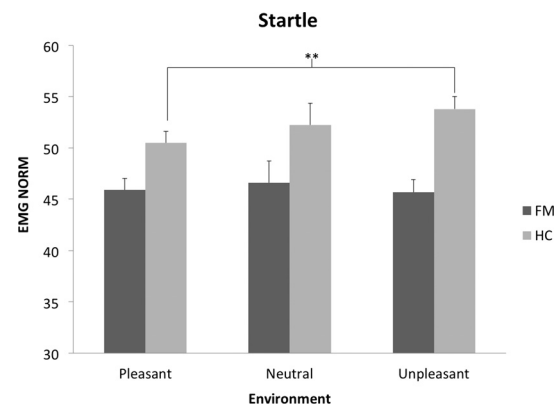


FIGURE 3. Mean scores and standard errors of the mean for the magnitude of startle eyeblink reflex. Significant differences between unpleasant and pleasant environments were found in HCs, but not in patients with FM. FM = fibromyalgia; HCs = healthy controls; EMG = electromyography.

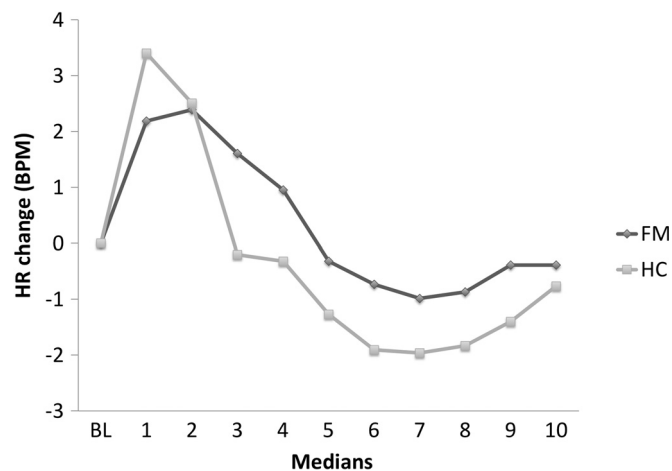


FIGURE 4. Differences on HR response elicited by a noise during the walking phase of the video clips in patients with FM and HCs. The time series are a simplified representation of HR across different time intervals during 80 seconds after noise onset. The median of HR was computed in the following time intervals: 0–3, 3–6, 6–11, 11–16, 16–23, 23–30, 30–37, 37–50, 50–63, and 63–80 seconds after noise onset. FM = fibromyalgia; HCs = healthy controls; HR = heart rate; BPM = beats per minute; BL = baseline.

Alpha EEG Power (8–12 Hz)

Significant effects of brain ($F(2,102) = 12.6, p < .001$), phase ($F(2,102) = 4.7, p = .026$), brain \times group ($F(2,102) = 4.0, p = .035$), brain \times phase ($F(4,204) = 9.6, p = .001$), and brain \times phase \times group ($F(4,204) = 4.1, p = .032$) were yielded. Post hoc tests indicated that alpha power was greater at parieto-occipital than at frontal ($p = .002$) or centrotemporal electrode locations ($p < .001$), but lower during emotional induction than during baseline ($p = .037$) or end phase of the video clips ($p = .002$). Furthermore, we found that the difference induction $<$ end appeared at frontal ($p < .001$) and centrotemporal electrode locations ($p = .001$), whereas the difference induction $<$ baseline appeared at occipital electrode locations ($p = .010$). Finally, we observed that patients with FM displayed greater alpha power at occipital electrodes than did healthy controls during baseline ($p = .049$) and end ($p = .009$), but not during the emotional induction phase of the video clips.

Beta₁ EEG Power (12–18 Hz)

Significant effects of brain ($F(2,102) = 3.8, p = .045$) and phase \times group ($F(2,102) = 4.1, p = .036$) were found. Post

hoc pairwise mean comparisons indicated that beta₁ power was greater at parieto-occipital than at centrotemporal electrode locations ($p = .01$), and that patients with FM elicited larger beta₁ power than did healthy controls during end phase of the video clips ($p = .036$).

Beta₂ EEG Power (18–24 Hz)

Significant effects of brain ($F(2,102) = 6.8, p = .007$), phase ($F(2,102) = 13.6, p < .001$), and brain \times phase ($F(4,204) = 8.0, p = .002$) were observed. Post hoc mean comparisons indicated that beta₂ power was greater at parieto-occipital than at frontal ($p = .010$) or temporal electrode locations ($p = .001$). Moreover, greater beta₂ power was elicited during emotional induction ($p < .001$) and end phases of the video clips ($p < .001$) than during baseline, specifically, at frontal (all p values $\leq .001$) and at temporal electrode locations (all p values $\leq .003$). Finally, a significant effect of group ($F(1,51) = 4.9, p = .031$) was found, indicating that patients with FM elicited overall larger beta₂ power than did healthy controls (Fig. 6).

Additional ANOVAs in patients with FM revealed that there were no significant differences between patients with

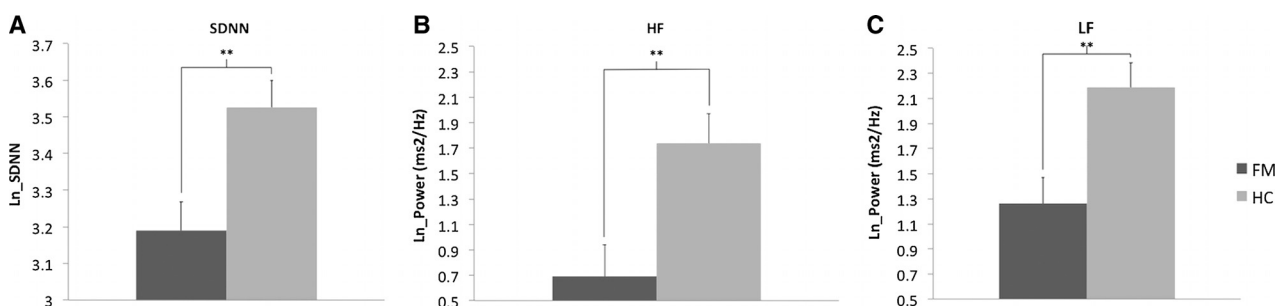


FIGURE 5. Mean scores and standard errors of the mean for the three heart rate variability indexes: (A) SDNN or IBIs (A), HF (B) power, and LF (C) power, separated by patients with FM and HCs. SDNN = standard deviation of the normal-to-normal R-R intervals; HF = high-frequency; LF = low-frequency; FM = fibromyalgia; HCs = healthy controls.

and without depression on power of the different EEG frequency bands.

DISCUSSION

The aim of this study was to examine differences between FM and healthy controls on subjective ratings, startle eyeblink reflex, heart rate response, HRV, and brain oscillations in response to sustained affective stimulation. For this purpose, we used virtual environments to induce different mood states and to activate the appetitive and aversive motivational systems, as well as startle probes to assess the affective modulation of information processing when viewing the virtual environments. Our hypothesis that patients with FM would display an abnormal activation of the aversive motivational system and an altered affective startle modulation in comparison with healthy controls was only partially supported.

Subjective ratings revealed that virtual environments were appropriate for examining affective processing because ratings of valence and arousal varied in the same direction as it has been already observed with other affect-eliciting techniques such as presentations of affective pictures, sounds, or odors (41). In particular, we observed that valence ratings of the three environments differed according to the expectations and that unpleasant virtual environments were rated as the most arousing condition, whereas no significant differences were observed on arousal ratings between pleasant and neutral environments. Nevertheless, we observed that patients with FM rated all environments as more negative and more arousing than did healthy controls, suggesting that patients with FM may display a generalized deficit in the processing of all types of affective stimuli. This finding seems to be in accordance with previous reports showing that patients with FM were characterized by an abnormal affective processing including impaired affect balance, as well as increased emotional avoidance, catastrophizing, and alexithymia (42–45). In addition, our finding could reflect the existence of an attentional bias toward negative information (8,9) or a sign of generalized hypervigilance toward affective stimuli in FM (10,46).

The finding that magnitude of the startle eyeblink reflex was overall lower in patients with FM compared with healthy controls also seems to be consistent with this explanation. Startle eyeblink reflexes to high-intensity, abrupt, and unexpected stimuli (e.g., noise bursts) are commonly used to assess defensive reactions against threat. Several authors have suggested that startle reflex could be inhibited when participants direct their attention to the context in which stimulation occurs (47–50). Thus, it seems that unpleasantness and arousal elicited by virtual environments may have captured increased attentional resources leading to an excessive vigilance and inhibiting the defensive reflex to startle noises in patients with FM. Moreover, the affective modulation of startle eyeblink reflex has been

traditionally used as an index of defensive (reflex potentiation during unpleasant picture viewing) or appetitive activation (reflex inhibition during pleasant picture viewing). According to this view, patients with FM exhibited an abnormal affective startle modulation characterized by a generalized reflex inhibition to all virtual environments, even when they were overall rated as high unpleasant and arousing. This finding is partially in agreement with previous results showing that both pleasant and unpleasant stimuli inhibited the startle reflex relative to neutral pictures in patients with FM, but not in individuals with rheumatoid arthritis or healthy pain-free controls (17). Previous research has also suggested that amygdala, anterior cingulate cortex (ACC), and periaqueductal gray are involved in startle potentiation during negative affect (51), and hence, it seems plausible that the lack of startle potentiation during unpleasant stimulation as observed in the present study could be due to some functional disruption of these network circuits in patients with FM. In this sense, our findings are also in line with recent evidence showing a significantly reduced functional connectivity of ACC with amygdala and periaqueductal gray at rest (52), or a decrease in gray-matter volume in amygdala and ACC in patients with FM (53). Alternatively, it could be that virtual environments were not able to strongly engage modulatory brain systems that are dysfunctional in FM, or that the use of a sustained and tonic exposition to affective stimuli may have interfered with the modulation of the startle reflex. Further research should explore changes in brain activation and connectivity associated with affective startle modulation in patients with FM to elucidate these possibilities.

We also found that patients with FM were characterized by a reduced heart rate response to high-intensity sustained stimuli. In particular, a reduced magnitude of the decelerative component and a later onset of the accelerative peak component of heart rate response were observed in patients with FM as compared with healthy controls. According to previous research, the accelerative/decelerative pattern of heart rate changes in response to unexpected intense aversive stimuli may be linked to an attentional protective mechanism which would be mainly controlled by parasympathetic influences and aimed at interruption of the ongoing activity and analysis of the potential danger (15). In line with this interpretation, our observation of a reduced heart rate acceleration followed by an increased heart rate deceleration suggests an abnormal balance of parasympathetic inhibition and activation during the reaction to intense sustained stimulation in FM. This interpretation seems to be also in accordance with previous work showing a disturbed autonomic cardiovascular regulation in FM (3,4,54), together with a reduced central nervous cardiac control and blunted flexibility of autonomic cardiovascular adjustment (2–4,54).

Regarding HRV, we found significant lower SDNN values and reductions of the HF and LF band power of the HRV spectra during exposure to neutral and unpleasant

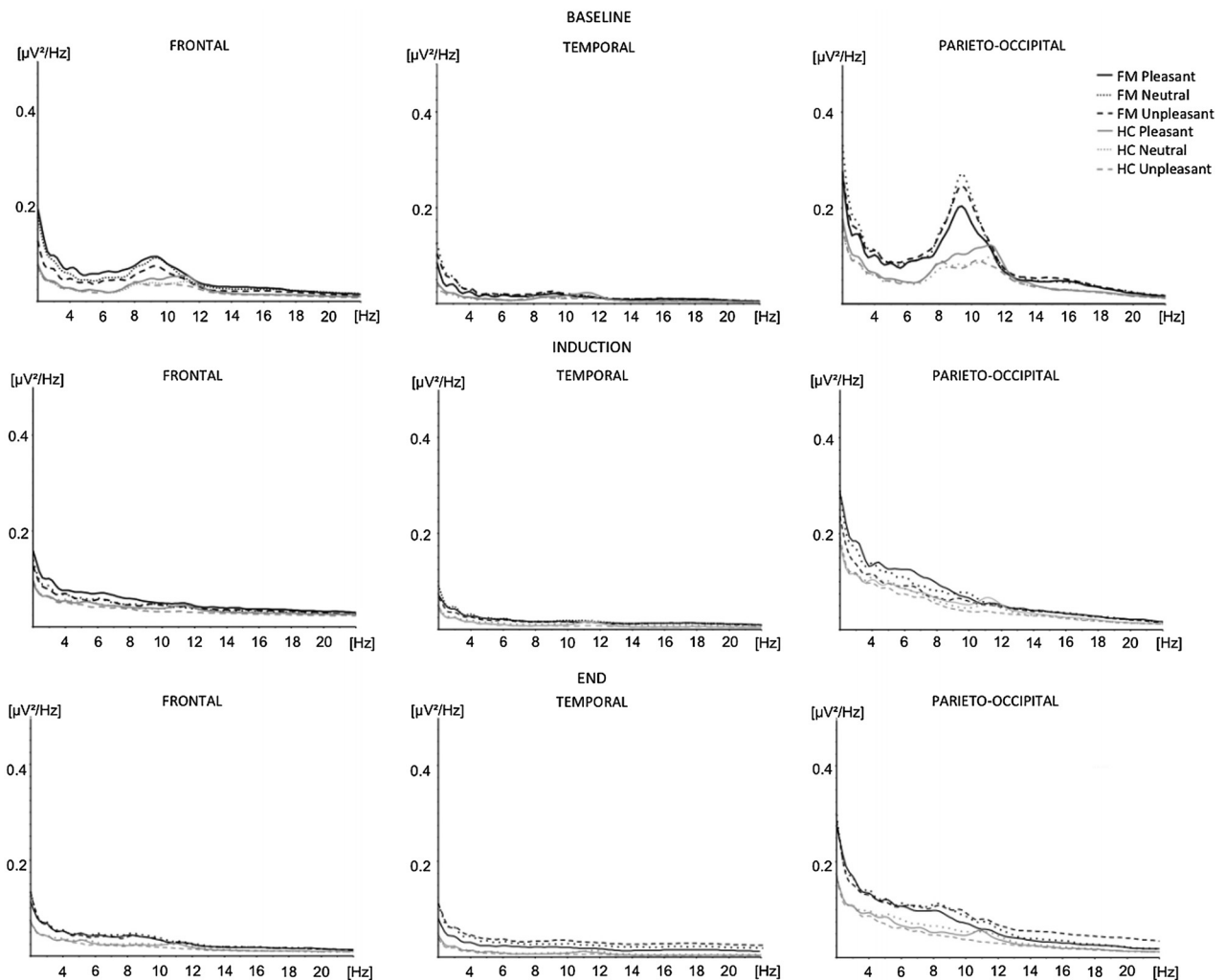


FIGURE 6. EEG density power in patients with FM and HCs during the three phases of video clips (baseline, induction, and end) at the three electrode locations (frontal, temporal, parieto-occipital), separated by virtual environments (pleasant, neutral, and unpleasant). FM = fibromyalgia; HCs = healthy controls.

environments in patients with FM than in healthy controls. These findings are in agreement with previous research showing that patients with FM display reduced HRV (4,6,55,56), and that pain intensity and functional impairment are associated with lower parasympathetic activity in patients with chronic pain (6,56,57). The HF and LF components of the HRV spectrum constitute valid indexes of vagal cardiac control (3,4,6,58,59), and SDNN has been suggested to represent a parasympathetic-dominated mixture of parasympathetic and sympathetic nervous activity, with high SDNN values reflecting increased parasympathetic activity (57). In addition, low vagal tone and reduced HRV have been related to psychological symptoms such as poor attentional control, ineffective emotional regulation, and behavioral inflexibility (21,22). Accordingly, lower HRV and reduced parasympathetic vagal control in FM may be interpreted in the context of these affective and

attentional abnormalities already documented in a large number of studies (11,23,42,60,61).

Regarding brain oscillations, we found that patients with FM displayed overall higher EEG power in delta (2–4 Hz), alpha (8–12 Hz), β_1 (12–18 Hz), and β_2 (18–24 Hz) bandwidths than did healthy controls. These findings are in accordance with previous work showing that patients with chronic neuropathic pain exhibited an altered spectral power of resting EEG between 2 and 25 Hz (dominant peak at 8.4 Hz), which disappeared after pain relief elicited by a therapeutic thalamus lesion (62). Our data are also in agreement with previous studies showing that pain intensity was positively correlated with enhancements in delta, theta, alpha, and beta EEG power during persistent or enduring pain in healthy controls (63) and patients with FM (64). In addition, a recent work has demonstrated that neuro-feedback training addressed to increase sensory motor

rhythm (12–15 Hz) and, simultaneously, to inhibit theta (4–7 Hz) and beta (22–30 Hz), provided significant improvements in tenderness, pain, and fatigue in FM (65). According to all these findings, our observation of increased EEG power could be linked to the presence of pain symptoms in FM.

Furthermore, we observed that all virtual environments elicited greater delta, theta, and beta power during the affective phases of the video clips (emotional induction and end) than during baseline, indicating that these frequency band variations were probably related to emotional arousal, alertness, and visual attention elicited by emotional stimuli. In this sense, this finding seems to be in line with previous studies indicating that delta and theta band power responds to high-intense affective stimuli (24,66–69), and that increased beta power may serve as a carrier for visual attention through a frontoparietotemporal attentional network (25,26). In addition, our finding of enhanced beta EEG power when viewing affective virtual environments and enhanced alpha EEG power during baseline further supports the view of an abnormal functioning of brain systems involved in the regulation of alertness and cortical arousal during affective processing in patients with FM (9,70). In this sense, it has been shown that alpha oscillations could be interpreted as a sign of increased readiness for brain processing of information (27,28,71), particularly in an anxiogenic environment (72,73).

The present study has some clear limitations that should be borne in mind when interpreting the results. FM is known to exhibit substantial variability regarding affective symptoms. In the present study, patients with FM and healthy controls were comparable with respect to positive and negative affect as measured by a self-report questionnaire. Nevertheless, it is known that patients with FM are frequently more anxious and depressed than pain-free controls. In the present study, we also compared subsamples of FM patients with and without depression. Although we found no significant differences between these two subgroups, we cannot exclude the influence of affective symptoms on these variables because we were unable to recruit enough patients who were free of medication or to control for the influence of medication. In this sense, that most of our patients with FM were taking antidepressants and anxiolytics makes difficult to discern the possible influence of negative mood in our results. Although it has been already documented that centrally acting pain medication (opiates, antidepressants, and anxiolytics) may have minimal or no effect on EEG power (62), HRV (74,75), and magnitude of startle reflex (17,76) in patients with chronic pain, it cannot be ruled out that medication may have also exerted a significant effect on emotion processing by producing an abnormal activation of the motivational brain system in patients with FM. Moreover, it has been argued that body mass index may influence HRV measures (77–79). Although

no significant group differences were found on body mass in a subsample of participants, a possible confounding effect of this variable on the lower HRV of patients with FM could not be completely discarded in the present study. Finally, the simultaneous presentation of IAPS pictures and sentences during the startle phase of the video may have changed the valence and arousal perception of the virtual reality in an uncontrolled way and might have led to additional confounds in the analysis of startle reflex. This issue seems relevant and should be addressed in future studies because the combination of three emotion inducing techniques (videos, sentences, and pictures) may have elicited undesirable and confounding effects on subjective ratings and physiological measures.

Summarizing, reduced magnitudes of startle reflex and heart rate response, together with a lack of affective startle modulation and reduced HRV, may suggest the presence of abnormal brain functioning and autonomic cardiovascular control during affective processing. In addition, alterations of EEG power spectra point toward peculiarities in the regulation of cortical and attentional arousal as well as inhibition of information processing associated with FM.

Source of Funding and Conflicts of Interest: This research was supported by grants from the Spanish Ministry of Education, Science and Innovation and European Regional Development Funds to M.A.M. (No. JCI2008-3074) and P.M. (Nos. SEJ2007-62312 and PSI2010-19372), and from Fundació La Marató de TV3 to P.M. No conflicts of interest were declared by the authors.

REFERENCES

1. Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med* 2011;43:495–502.
2. Okifuji A, Turk DC. Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002;27:129–41.
3. Reyes del Paso GA, Garrido S, Pulgar Á, Duschek S. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res* 2011;70:125–34.
4. Staud R. Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol* 2008;3:475–83.
5. Bartley EJ, Rhudy JL, Williams AE. Experimental assessment of affective processing in fibromyalgia. *J Pain* 2009;10:1151–60.
6. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:217–27.
7. Duschek S, Mannhart T, Winkelmann A, Merzoug K, Werner NS, Schuepbach D, Montoya P. Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosom Med* 2012;74:802–9.
8. Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N, Collado D. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2005;67:957–63.

9. Sitges C, García-Herrera M, Pericás 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.
10. Peters ML, Vlaeyen JW, van Drunen C. Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain* 2000;86:283–92.
11. Duschek S, Werner NS, Limbert N, Winkelmann A, Montoya P. Attentional bias toward negative information in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2014;15:603–12.
12. Lang PJ. The emotion probe. Studies of motivation and attention. *Am Psychol* 1995;50:372–85.
13. 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;14:709–19.
14. Grillon C, Baas J. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1557–79.
15. Vila J, Guerra P, Muñoz MA, Vico C, Viedma-del Jesús MI, Delgado LC, Perakakis P, Kley E, Mata JL, Rodríguez S. Cardiac defense: from attention to action. *Int J Psychophysiol* 2007;66:169–82.
16. Arnold BS, Alpers GW, Süß H, Friedel E, Kosmützky G, Geier A, Pauli P. Affective pain modulation in fibromyalgia, somatoform pain disorder, back pain, and healthy controls. *Eur J Pain* 2008;12:329–38.
17. Rhudy JL, DelVentura JL, Terry EL, Bartley EJ, Olech E, Palit S, Kerr KL. Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia. *Pain* 2013;154:1045–56.
18. Baños RM, Botella C, Guerreo B, Liaño V, Alcañiz M, Rey B. The third pole of the sense of presence: comparing virtual and imagery spaces. *Psychol J* 2005;3:90–100.
19. Muñoz MÁ, Idrissi S, Sánchez-Barrera MB, Fernández-Santaella M, Vila J. Tobacco craving and eyeblink startle modulation using 3D immersive environments: a pilot study. *Psychol Addict Behav* 2013;27:243–8.
20. Muñoz MA, Idrissi S, Sánchez-Barrera MB, Fernández MC, Vila J. Motivation to quit smoking and startle modulation in female smokers: context specificity of smoking cue reactivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;218:525–32.
21. Porges SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007;74: 116–43.
22. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 2000; 61:201–16.
23. Duschek S, Werner NS, Reyes Del Paso GA. The behavioral impact of baroreflex function: a review. *Psychophysiology* 2013;50:1183–93.
24. Karakaş S, Erzenin OU, Başar E. The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies. *Neurosci Lett* 2000;285:45–8.
25. Gola M, Kamiński J, Brzezicka A, Wróbel A. β band oscillations as a correlate of alertness—changes in aging. *Int J Psychophysiol* 2012;85:62–7.
26. Gross J, Schmitz F, Schnitzler I, Kessler K, Shapiro K, Hommel B, Schnitzler A. Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13050–5.
27. Knyazev GG. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:377–95.
28. Balconi M, Brambilla E, Falbo L. Appetitive vs. defensive responses to emotional cues. Autonomic measures and brain oscillation modulation. *Brain Res* 2009;1296:72–84.
29. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 2007;53:63–88.
30. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
31. 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;54:1063–70.
32. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
33. Bradley MM, Lang PJ. Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:49–59.
34. Slater M, Usoh M, Steed A. Depth of presence in virtual environments. *Presence Teleop Virtual Environ* 1994;3:130–44.
35. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A. Committee report: guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology* 2005; 42:1–15.
36. Balaban MT, Losito BDG, Simons RF, Graham FK. Off-line latency and amplitude scoring of the human reflex eyeblink with Fortran IV. *Psychophysiology* 1996;23:612.
37. Sánchez MB, Guerra P, Muñoz MA, Mata JL, Bradley MM, Lang PJ, Vila J. Communalities and differences in fear potentiation between cardiac defense and eyeblink startle. *Psychophysiology* 2009;46:1137–40.
38. Allen JJ, Chambers AS, Towers DN. The many metrics of cardiac chronotropy: a pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biol Psychol* 2007;74:243–62.
39. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:900–4.
40. Gratton G, Coles MGH, Donchin E. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;55:468–84.
41. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International Affective Picture System (IAPS): Affective Ratings of Pictures and Instruction Manual. Technical Report A-8. Gainesville, FL: University of Florida; 2008.
42. Hassett AL, Simonelli LE, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. The relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008;59: 833–40.
43. Pedrosa Gil F, Weigl M, Wessels T, Imrich D, Baumüller E, Winkelmann A. Parental bonding and alexithymia in adults with fibromyalgia. *Psychosomatics* 2008;49:115–22.
44. 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; 64:159–67.
45. Weiss S, Winkelmann A, Duschek S. Recognition of facially expressed emotions in patients with fibromyalgia syndrome. *Behav Med* 2013;39:146–54.
46. Dohrenbusch R. Are patients with fibromyalgia “hypervigilant”? *Schmerz* 2001;15:38–47.

47. Filion DL, Dawson ME, Schell AM. The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biol Psychol* 1998;47:1–43.
48. Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ. Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion* 2001;1:276–98.
49. Lipp OV, Siddle DAT, Dall PJ. The effect of emotional and attentional processes on blink startle modulation and on electrodermal responses. *Psychophysiology* 1997;34:340–7.
50. Thome GL, Dawson ME, Schell AM. Effects of perceptual load on startle reflex modification at a long lead interval. *Psychophysiology* 2006;43:498–503.
51. Pissioti A, Frans O, Michelgard A, Appel L, Langstrom B, Flaten MA, Fredrikson M. Amygdala and anterior cingulate cortex activation during affective startle modulation: a PET study of fear. *Eur J Neurosci* 2003;18:1325–31.
52. Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Munoz MA, Balenzuela P, Gonzalez-Roldan A, Martínez-Jauand M, Birbaumen N, Chialvo DR, Montoya P. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 2012;74:55–62.
53. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pfliegerer B. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009;71:566–73.
54. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Martín-Vázquez M, Duschek S. Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 2010;72:462–70.
55. Martínez-Lavin M, Hermsillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:197–9.
56. Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28:581–9.
57. Barakat A, Vogelzangs N, Licht CM, Geenen R, MacFarlane GJ, de Geus EJ, Smit JH, Pennix BW, Dekker J. Dysregulation of the autonomic nervous system and its association with the presence and intensity of chronic widespread pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1209–16.
58. Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623–48.
59. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 2013;50:477–87.
60. 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;102:243–50.
61. Reyes del Paso GA, Pulgar A, Duschek S, Garrido S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *Eur J Pain* 2012;16:421–9.
62. 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(Pt 1):55–64.
63. Chen AC, Dworkin SF, Haug J, Gehrig J. Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain* 1989;37:129–41.
64. Stevens A, Batra A, Kotter I, Bartels M, Schwarz J. Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Res* 2000;97:237–47.
65. 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.
66. Knyazev GG, Slobodskoj-Plusnin JY, Bocharov AV. Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience* 2009;164:1588–600.
67. Aftanas LI, Varlamov AA, Pavlov SV, Makhnev VP, Reva NV. Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neurosci Lett* 2001;303:115–8.
68. Ertl M, Hildebrandt M, Ourina K, Leicht G, Mulert C. Emotion regulation by cognitive reappraisal—the role of frontal theta oscillations. *Neuroimage* 2013;81:412–21.
69. Gonzalez-Roldan AM, Martínez-Jauand M, Munoz-Garcia 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;152:853–9.
70. Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2005;9:293–303.
71. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:169–95.
72. Basar E, Guntekin B. A short review of alpha activity in cognitive processes and in cognitive impairment. *Int J Psychophysiol* 2012;86:25–38.
73. Knyazev GG, Savostyanov AN, Levin EA. Alpha synchronization and anxiety: implications for inhibition vs. alertness hypotheses. *Int J Psychophysiol* 2006;59:151–8.
74. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067–74.
75. van Zyl LT, Hasegawa T, Nagata K. Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. *Biopsychosoc Med* 2008;2:12 doi: 10.1186/1751-0759-2-12.
76. Baas JM, Grillon C, Bocker KB, Brack AA, Morgan CA, Kenemans JL, Verbaten MN. Benzodiazepines have no effect on fear-potentiated startle in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;161:233–47.
77. Koenig J, Jarczok MN, Warth M, Ellis RJ, Bach C, Hillecke TK, Thayer JF. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability—a replication using short term measurements. *J Nutr Health Aging* 2014;18:300–2.
78. Molfino A, Fiorentini A, Tubani L, Martuscelli M, Rossi Fanelli F, Laviano A. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1263–5.
79. Vallejo M, Marquez MF, Borja-Aburto VH, Cardenas M, Hermsillo AG. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability—a multivariable analysis. *Clin Auton Res* 2005;15:292–8.

