INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE DOLOR

El dolor es uno de los motivos más habituales por el que los pacientes solicitan asistencia sanitaria en los países desarrollados (Turk & Dworkin, 2004). La definición de dolor más ampliamente aceptada es la que propone la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), que en una revisión reciente lo define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial" (Raja et al., 2020). Por tanto, el dolor se considera un fenómeno subjetivo, altamente complejo y multidimensional, compuesto por una dimensión sensorial-discriminativa, que evaluaría las características físicas y espacio-temporales de estímulo doloroso; una emocional-afectiva que catalogaría a la experiencia como emocionalmente desagradable o no; y una última cognitiva-evaluativa, en la que estarían involucrados aspectos de anticipación de dolor, atención hacia la experiencia dolorosa y memoria ligada a este tipo de eventos. (Barjola, 2016; Cánovas Martínez, 2016; Melzack & Casey, 1968; Peláez, 2019). Este carácter multidimensional de la experiencia dolorosa se ha visto reflejado en la capacidad que poseen diferentes factores, más allá de los puramente nociceptivos, para modular su percepción (Adams & Turk, 2018; McChesney & Weits, 2017; Wiech et al., 2008; Wiech & Tracey, 2009). Este hecho hace que el mismo estímulo doloroso pueda percibirse de forma diferente en dos momentos temporales distintos o diferentes intensidades de dolor puedan percibirse como iguales. Algunos factores intensifican la percepción de dolor (depresión, ansiedad, catastrofismo, fatiga, problemas de sueño) (Goesling et al., 2013), mientras otros que factores parecen disminuir su percepción (optimismo, bienestar psicológico o el funcionamiento social positivo) (Eliava et al., 2016; Pulvers & Hood, 2013).

1.1.1. Trasmisión del dolor

La trasmisión de la información dolorosa (causada por estímulos de cualquier tipo: químicos, mecánicos o térmicos) se inicia con la activación de receptores específicos (nociceptores), que están especializados en su detección (Wieser & Pauli, 2016) o por la estimulación de nociceptores polimodales que poseen la capacidad de activarse ante múltiples estímulos (Byers & Narhi, 1999). La información captada por los nociceptores informan sobre la intensidad y localización del estímulo que lo provoca y se trasmite, fundamentalmente, por medio de dos tipos de fibras clasificadas en función de su diámetro y el grado de mielinización (Gómez-Esquer, 2016). Las fibras Aδ se encargan de trasmitir información procedente de los receptores nociceptivos de tipo mecánico o

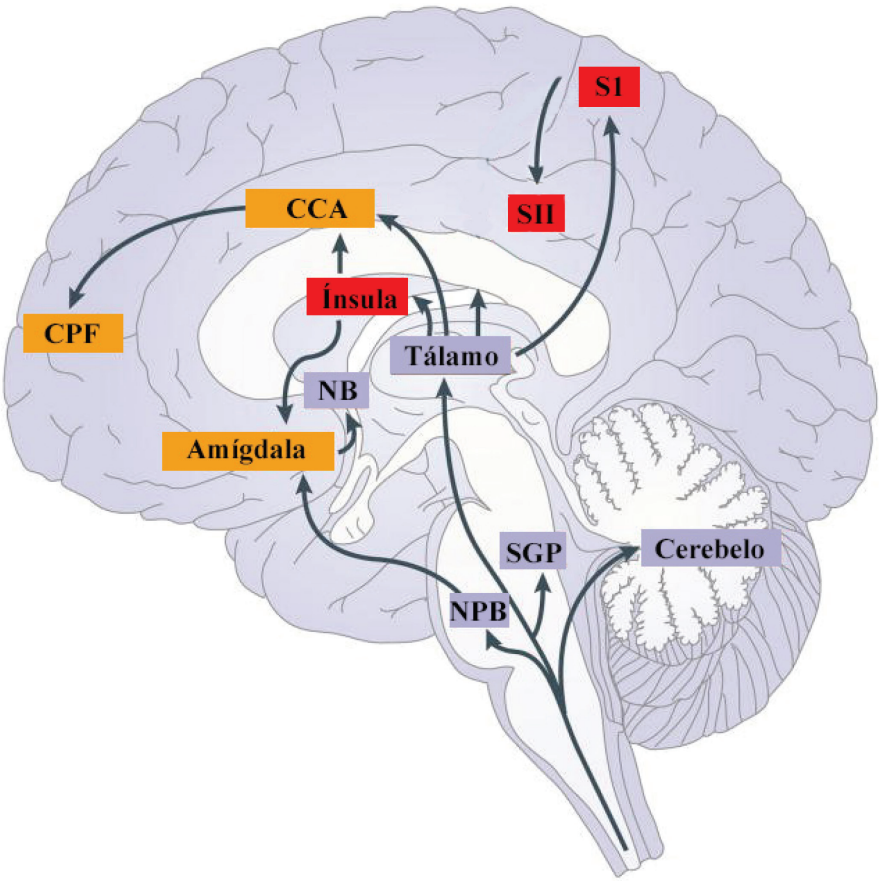
térmico, siendo las responsables del dolor primario o agudo (dolor localizado, intenso y punzante) (Barjola, 2016; Wieser & Pauli, 2016). Estas fibras están altamente mielinizadas, por lo que son capaces de conducir la información dolorosa de forma muy rápida. Por su parte, las fibras C no están mielinizadas, son de menor diámetro que las Aδ y trasmiten la información dolorosa a menor velocidad (Romera et al., 2000). Este tipo de fibras son polimodales y están relacionadas con dolor secundario o crónico (Gómez-Esquer, 2016). Ambas fibras llevan a cabo su primera estación sináptica a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Esta primera sinapsis permite amplificar aquellos mensajes que son importantes en relación con el dolor, eliminando los mensajes irrelevantes (Gómez-Esquer, 2016). En este primer paso, la información que ingresa en el asta posterior de la médula espinal se cruza al lado opuesto (contralateral) y asciende por esta vía transportando la información nociceptiva hasta regiones encefálicas, formando las denominadas vías *ascendentes de la percepción del dolor* (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016; Gómez-Esquer, 2016).

i. Vías ascendentes de la percepción del dolor

Las vías *ascendentes de la percepción del dolor* constituyen un conjunto de fibras que forman parte de la sustancia blanca medular (Gómez-Esquer, 2016; Marchand, 2008; Montero, 2008) y se encargan de transportar la información nociceptiva desde la médula espinal hasta estructuras encefálicas, lugar donde terminan sus axones (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016). Estas vías ascendentes originan tres tractos espinales principales: el tracto espino-reticular, el tracto espino-mesencefálico y el tracto espino-talámico (Almeida et al., 2004; Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016; High, 2008). Así, las neuronas del haz o tracto espino-reticular se proyectan desde regiones dorsales de la médula espinal hasta regiones de la formación reticular situadas en el tronco del encéfalo. Este haz parece que está implicado en el control del dolor a través de los sistemas endógenos (Barjola, 2016; Martins & Tavares, 2017; Willis & Westlund, 1997). En segundo lugar, las neuronas del haz o tracto espino-mesencefálico envían sus axones desde regiones de la médula hasta la sustancia gris periacueductal (SGP), núcleo dorsal del rafe o núcleo cuneiforme, entre otras estructuras mesencefálicas (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016). La estimulación nociceptiva de esta vía parece provocar conductas aversivas y motoras, así como motivacionales en relación al dolor (conductas como la evitación del estímulo y/o huida del mismo) (Almeida et al., 2004). Finalmente, en el haz o tracto espino-talámico, que es la vía más importante en la trasmisión de impulsos nociceptivos en humanos, la información asciende desde la médula espinal a diferentes núcleos del tálamo (Ver Figura 1.1). Concretamente, los axones pueden hacer sinapsis en dos regiones diferentes del tálamo. Por un lado, la información que asciende hasta el núcleo ventral posterolateral (VPL) del tálamo se proyecta hacia las cortezas somatosensoriales primarias (SI) y las

cortezas somatosensoriales secundarias (SII). Estas dos estructuras, junto con la corteza insular, constituyen el denominado *sistema lateral del dolor,* responsable de los componentes discriminativos y sensoriales asociados a su procesamiento, tales como la localización, intensidad y/o la duración del dolor (Almeida et al., 2004). Por otro lado, los axones que ascienden hasta

Figura 1.1. Tracto espino-talámico. En la imagen se muestra como la información de dolor asciende desde la médula espinal hasta el tálamo donde se generan proyecciones hacia el sistema lateral (en rojo: cortezas somatosensoriales primarias (SI) y secundarias (SII) y la ínsula) y hacia el sistema medial del dolor (en amarillo: la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza prefrontal (CPF) y la amígdala. En gris, se muestran las regiones comunes a todo el tracto-espino-talámico NB: Núcleos basales; SGP: Sustancia Gris Periacueductal; NPB: Núcleo Parabraquial. Imagen adaptada de Bushnell y colaboradores (2013).

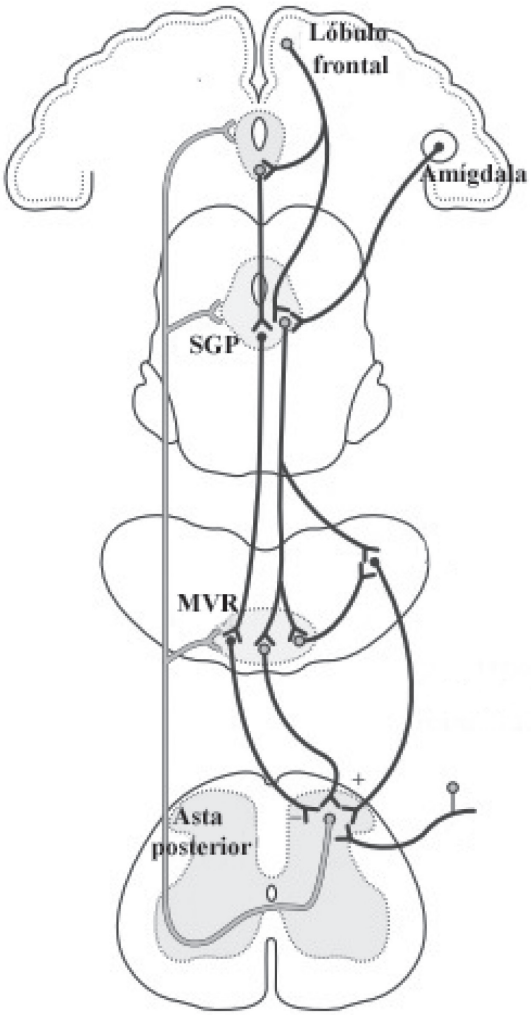


los núcleos mediales e intralaminares (NMI) del tálamo se proyectan hacia la corteza prefrontal (CPF), la corteza cingulada anterior (CCA) y la amígdala, formando parte del *sistema medial del dolor*. Este sistema está relacionado con el procesamiento de la información afectiva y cognitiva de la percepción del dolor (Barjola, 2016; Bushnell et al., 2013; Ringkamp & Meyer, 2008; Wieser & Pauli, 2016). En este sentido, diversas investigaciones sugieren una alta relación entre aspectos afectivos y cognitivos (fundamentalmente atencionales) en la experiencia dolorosa ya que parece que pueden modular su percepción (Kenntner-Mabiala et al., 2007). De hecho, la focalización voluntaria de la atención al dolor (Legrain et al., 2003) o la presentación de contextos emocionales negativos durante la estimulación dolorosa, o previamente a esta contribuyen a disminuir la tolerancia al dolor, incrementando su percepción (Kenntner-Mabiala et al., 2007). En cambio, la retirada de la atención al dolor (García-Larrea, 1998) o la presentación de contextos positivos (de Wied & Verbaten, 2001; Meagher et al., 2001; Rhudy & Meagher, 2001; Villemure & Schweinhardt, 2010), tendrían un efecto opuesto reduciendo la percepción de dolor y aumentando la tolerancia a su aparición.

ii. Vías de descendentes de modulación del dolor

Una vez la información nociceptiva ha alcanzado regiones superiores de procesamiento en el encéfalo, esta información retorna a la médula espinal donde la información nociceptiva puede ser modulada, en lo que se conoce como *vías descendentes de modulación del dolor* (Barjola, 2016; Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016; Wieser & Pauli, 2016). Estas vías están implicadas tanto en la disminución o atenuación de la señal nociceptiva, como en el incremento o facilitación de la misma (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016; Nix, 2017; Vanegas & Schaible, 2004). En estas *vías descendentes de modulación del dolor*, la SGP se constituye como una de las estructuras clave (Wieser & Pauli, 2016). Esta estructura recibe aferencias de diversas regiones como la CPF, el hipotálamo y el sistema límbico, entre otros (Gómez-Esquer, 2016). Estas estructuras, junto con la SGP, tienen un papel relevante tanto en el procesamiento sensorial de dolor, como con el componente afectivo y cognitivo del mismo (Wiech & Tracey, 2009). La SGP libera endorfinas (opioides endógenos) y envía proyecciones a la médula ventromedial rostral (MVR) en el tronco encefálico (Barjola, 2016; Nix, 2017). En esta región, destaca el núcleo magno del rafe (NMR) que contiene neuronas serotoninérgicas que conectan con el asta dorsal de la médula espinal (Barjola, 2016) (Figura 1.2) , pudiendo generar efectos de analgesia endógena, deteniendo o atenuando la trasmisión dolorosa (Basbaum & Fields, 1984; Gómez-Esquer, 2016). Así mismo, otros núcleos serotoninérgicos y noradrenérgicos de la MVR también contribuyen, de manera indirecta, a la reducción de la trasmisión dolorosa modulando la excitabilidad de las neuronas del tronco del encéfalo que, posteriormente, conectan con la médula espinal (Barjola, 2016).

Figure 1.2. Vía descendente de modulación del dolor. El lóbulo frontal y la amígdala se proyectan hacia la sustancia gris periacueductal (SGP). A su vez, la SGP envía proyecciones a la médula ventral rostral (MVR) en el tronco del encéfalo. La MVR ejerce control bidireccional sobre la trasmisión nociceptiva en el asta posterior de la médula espinal. Imagen adaptada de Fields y colaboradores (2007).



Debido a que la SGP recibe aferencias de estructuras como la corteza prefrontal o el sistema límbico, estructuras implicadas en el procesamiento afectivo y cognitivo (Bushnell et al., 2013), las *vías descendentes de modulación del dolor* parecen estar influidas por diversos factores emocionales y/o cognitivos (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016). De hecho, se

ha observado que ciertos estados emocionales negativos podrían favorecer la inhibición de estos mecanismos de analgesia endógena (Bushnell et al., 2013). Asimismo, las expectativas de reducción del dolor (efecto placebo) o el uso de estrategias de afrontamiento eficaces basadas en el control de la atención, generan la activación de los mecanismos de analgesia endógena (Brown & Jones, 2010; Chan et al., 2012; Lawrence et al., 2011; Petrovic, 2002). En línea con esto, se ha propuesto el concepto de *pain matrix* (matriz del dolor) como un esfuerzo por agrupar áreas responsables del procesamiento del dolor (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016). Aunque tradicionalmente la *pain matrix* se había asociado exclusivamente al procesamiento de la información nociceptiva, actualmente se considera que procesa cualquier información relevante o significativa del entorno (Iannetti & Mouraux, 2010; Legrain et al., 2011). El vínculo entre las redes de procesamiento del dolor y los mecanismos atencionales o cognitivos hace que estos procesos estén altamente vinculados e incluso se ha hipotetizado que pueden llegar a influirse mutuamente (Barjola, 2016; Iannetti & Mouraux, 2010; Legrain et al., 2011).

Como se ha señalado anteriormente, la modulación del dolor puede incrementar o atenuar la señal nociceptiva (Berrecoso Domínguez & da Silva Borges, 2016; Nix, 2017; Vanegas & Schaible, 2004). En este sistema modulador, las neuronas del MVR tienen un peso importante pudiendo ser clasificadas en dos tipos con características fisiológicas y funcionales diferentes (Barjola, 2016; Fields et al., 2007; Heinricher, 2016; Murison, 2016; Nix, 2017; Vanegas & Schaible, 2004). Por un lado, las células *On* son aquellas cuya activación generan una respuesta excitatoria ante un estímulo doloroso, asociándose este proceso a la facilitación del procesamiento del dolor en la médula espinal. Así, estas células aumentarían su actividad en situaciones que pueden generar hiperalgesia (Barbaro et al., 1986; Fields et al., 2007; Heinricher et al., 1989). Por otro lado, las células *Off* al activarse producen una respuesta inhibitoria ante estímulos dolorosos, disminuyendo la trasmisión del procesamiento del dolor a nivel de la médula espinal. Estudios con animales han reportado que las situaciones relacionadas con la analgesia o hipoalgesia conducirían al aumento de la actividad de este tipo de células (Fields et al., 2007; Staud, 2013). Estos sistemas son funcionalmente dependientes, ya que si las células *Off* están activadas, las células *On* permanecerían desactivadas y viceversa (Barjola, 2016; Vanegas & Schaible, 2004). Así mismo, las células *On* podrían tener un papel relevante en la cronificación del dolor, ya que la estimulación dolorosa prolongada en el tiempo parece producir una mayor activación de este tipo de células (Ossipov & Porreca, 2005). Aun así, los mecanismos facilitadores descendentes en trastornos que cursan con dolor crónico son todavía poco conocidos (Staud, 2013).

1.1.2. Clasificación de dolor

A lo largo de los años se han propuesto diferentes clasificaciones de dolor. La IASP (1994) estableció una clasificación de dolor basadas en 5 ejes (Eje I: región anatómica donde se localiza el dolor; eje II: sistema alterado; eje III: momento de aparición del dolor; eje IV: valoración subjetiva del paciente y eje V: etiología del dolor). Aunque esta clasificación parece ser bastante útil y exhaustiva (Barjola, 2016; Manchikanti et al., 2018), se han planteado otras que puede complementar a la anteriormente citada. Una de ellas es la que propone una clasificación del dolor dependiendo de su etiología. En esta clasificación podemos diferenciar entre el dolor *neuropático*, el dolor *nociceptivo y* el dolor *psicógeno.* El dolor *neuropático* es aquel que se origina por una patología en las vías de trasmisión de la señal dolorosa a nivel del sistema nervioso (Campbell & Meyer, 2006). En segundo lugar, el dolor *nociceptivo,* que se define como una estimulación de los receptores sensoriales provocadas por un daño tisular real o por estímulos potencialmente dañinos (Nicholson, 2006). Finalmente, el dolor *psicógeno,* producido en ausencia de alteración orgánica y originado por la somatización de problemas emocionales y/o psicológicos (Miró, 2006). Pese al establecimiento de estas clasificaciones, la más habitual ha sido la relacionada con la distinción temporal del dolor (*crónico* vs *agudo*). De esta forma, se define el dolor *agudo* como la respuesta fisiológica normal y adaptativa a estímulos dañinos químicos, térmicos o mecánicos (Carr & Goudas, 1999) que tendría una duración menor a un mes (Thienhaus & Cole, 2002). Por su parte, el dolor *crónico* puede comenzar como dolor *agudo* pero debido a su persistencia (más de 6 meses) (Thienhaus & Cole, 2002; Turk & Okifuji, 2001), pierde su valor adaptativo, produciéndose en ausencia de una causa etiológica clara y que cursa con una alteración del funcionamiento normal del individuo.

1.1.3. El dolor y su cronificación

En la mayor parte de los casos, los pacientes que sufren dolor de corta duración vuelven a la normalidad de su vida. En otros, en cambio, el dolor no disminuye o desaparece, convirtiéndose en una patología crónica (Debono et al., 2013). El dolor crónico afecta en nuestro país a casi un 17% de la población (Dueñas et al., 2015). Aun así, se estima que este fenómeno está infra diagnosticado e infra tratado, haciendo que las consecuencias económicas para el sistema sanitario sean muy elevadas (Failde Martínez & Dueñas Rodríguez, 2016). Además de las repercusiones sanitarias y económicas para los sistemas de salud, las patologías de dolor crónico tienen otras muchas consecuencias sociales, económicas, emocionales y laborales para los pacientes que las sufren (Breivik et al., 2006). En este sentido, la pérdida de empleo, el aumento de bajas laborales, la reducción de la productividad en el trabajo, la

reducción de actividades de ocio y contacto sociales o familiares, así como el aumento de las emociones negativas y la irritabilidad, son consecuencias que tienen una elevada prevalencia en este grupo de población (Breivik et al., 2006; Dueñas et al., 2015; Failde Martínez & Dueñas Rodríguez, 2016). A todas estas dificultades se le suma la falta de eficacia por sí solas de las intervenciones habituales (farmacológicas, físicas, psicológicas, rehabilitación, etc.,) para resolver todos los síntomas, lo que provoca que los pacientes con dolor crónico continúen viviendo con algún nivel de dolor durante toda su vida (Turk et al., 2011).

A pesar de la alta prevalencia de los trastornos de dolor crónico y la cantidad de investigación dedicada a su estudio a lo largo de los últimos 50 años (Ibarra, 2006), aún no se cuenta con un modelo explicativo que detalle la cronificación del dolor (Barjola, 2016). Pese a ello, se han establecido ciertos mecanismos fisiológicos que pueden contribuir a explicar cómo se produce la transición de dolor agudo a crónico. En este sentido, se ha reportado que la exposición prolongada a estímulos dolorosos periféricos puede incrementar el nivel de excitabilidad de los nociceptores (proceso conocido como sensibilización periférica) (Chang Chien et al., 2017), amplificando la respuesta y generando una reducción del umbral de dolor (hiperalgesia primaria) (Chang Chien et al., 2017; Latremoliere & Woolf, 2009). El incremento de la excitabilidad de los nociceptores periféricos de forma repetida genera, a su vez, cambios en el comportamiento de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (sensibilización central), que afecta a la modulación del dolor a nivel medular (Arendt-Nielsen et al., 2011). Estos cambios centrales generan mayor excitabilidad de las neuronas de esta región, mostrando umbrales reducidos, e hipersensibilidad al dolor haciendo que, pese a que se produzca la adaptación de los nociceptores periféricos al estímulo doloroso, continúe la percepción subjetiva de dolor (Nix, 2017). El concepto de sensibilización central introduce otra variable en la percepción de dolor, la cual se relaciona con el hecho de que el sistema nervioso central (SNC) puede cambiar, distorsionar, amplificar, aumentar la duración y la extensión espacial del dolor, de tal manera que ya no refleje de forma directa las características específicas de los estímulos dolorosos periféricos, sino más bien el estado funcional de ciertos circuitos del SNC (Woolf, 2011). Este autor afirma que esto no significa que el dolor no sea real, solo que ese dolor no está activado por estímulos nocivos externos.

Además, la sensibilización central, debido a los cambios neuroquímicos asociados al dolor persistente (Latremoliere & Woolf, 2009), puede provocar cambios morfológicos en el SNC, posiblemente derivados de los mecanismos de plasticidad sináptica (Apkarian et al., 2011). Diversas evidencias experimentales han encontrado un descenso de la densidad de la sustancia gris en regiones como la CPF, el núcleo accumbens, la ínsula, la CCA, el hipocampo y la amígdala , entre otras estructuras (Burgmer, Gaubitz, et al.,

2009; Geha et al., 2008; Kuchinad et al., 2007; Wood, Schweinhardt, et al., 2007). En este sentido, algunos autores han descrito una correlación entre este descenso de la densidad en estas regiones cerebrales y la duración y/o intensidad de dolor crónico (Geha et al., 2008; Kuchinad et al., 2007). Estos hallazgos arrojan luz sobre las regiones encefálicas clave en el procesamiento de la trasmisión de la información nociceptiva que, además, parecen estar también implicadas en el procesamiento cognitivo y/o emocional (Barjola, 2016). En consecuencia, algunos autores apoyan la idea de que el dolor puede ser considerado un "estado cognitivo" que competiría por los recursos destinados a otros procesos o habilidades (Apkarian et al., 2004), pudiendo explicar en parte las alteraciones cognitivas presentes en muchos de los trastornos de dolor crónico. Asimismo, los aspectos emocionales o afectivos son muy relevantes en la cronificación del dolor, no solo porque los procesos de dolor suelen producirse en un contexto emocional determinado (Orenius et al., 2017), sino porque los circuitos implicados en el aprendizaje emocional (es decir, el circuito corticolímbico) parecen estar muy relacionados con la transición del dolor agudo a crónico (Vachon-Presseau et al., 2016). Así, se ha reportado un aumento de la conectividad entre la CPF y el núcleo accumbens (implicado en sistemas de recompensa) en aquellos pacientes cuyo dolor se cronificaba un año después de su aparición (Apkarian et al., 2013; Baliki et al., 2012). En este sentido, la información nociceptiva podría activar los circuitos neurales implicados en procesos de recompensa, ya que el alivio del dolor podría ser considerado como un refuerzo negativo (Apkarian et al., 2013). Este hecho podría contribuir a mantener la señal nociceptiva en el tiempo incluso ante la ausencia de la lesión periférica (Baliki et al., 2012).

Finalmente, ciertos aspectos genéticos parecen tener también importancia en el proceso de cronificación del dolor. George y colaboradores (2008) demostraron un efecto de interacción entre el gen de la Catecol O-Metiltransferasa (COMT), el catastrofismo y la cronificación de dolor postoperatorio. Este gen codifica una enzima con el mismo nombre, que se ocupa de la degradación de catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) (Lee et al., 2015; Markett et al., 2010; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016). Se ha demostrado que ciertos polimorfismos de este gen influyen sobre la actividad de la enzima, de tal forma que los genotipos de la COMT asociados a una menor actividad enzimática, generan una disminución de la modulación de los inputs nociceptivos (George et al., 2008; Zubieta et al., 2003). Así, aquellos pacientes con altos niveles de catastrofismo y que portasen el genotipo asociado con baja actividad de la COMT podrían tener mayor probabilidad de experimentar dolor persistente después de la operación (George et al., 2008). Estos autores inciden en la necesidad de generar modelos que contemplen múltiples aspectos (también genéticos) para el establecimiento de tratamientos y medidas preventivas eficaces frente al dolor crónico.

En resumen, la cronificación del dolor es un proceso altamente complejo derivado de la interrelación de múltiples factores, entre los que se encuentran los anatómicos, los fisiológicos, genéticos, emocionales y cognitivos. La sensibilización central se ha hipotetizado como la causa principal de ciertas patologías de dolor crónico como osteoartritis, trastornos temporomandibulares, dolor postquirúrgico o el síndrome de fibromialgia, entre otros (Woolf, 2011). En este sentido, la fibromialgia es uno de los trastornos de dolor crónico más estudiados y particularmente interesantes por las alteraciones que provoca a nivel del SNC en el procesamiento del dolor, así como en las alteraciones cognitivas y emocionales presentes en la propia enfermedad (Barjola, 2016).

1.2. FIBROMIALGIA: DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La fibromialgia o síndrome de fibromialgia es un trastorno multifactorial caracterizado por dolor musculoesquelético crónico generalizado, junto con un conjunto de síntomas físicos, psicológicos y cognitivos que tienen lugar sin la presencia de una patología orgánica evidente (Walitt et al., 2015; Wolfe et al., 2010). La etiología de la enfermedad es desconocida, aunque se han propuesto ciertos mecanismos centrales responsables del trastorno como la sensibilización central, que generaría una alteración en la trasmisión de la señal dolorosa y en la modulación de la información nociceptiva (Bennett, 2005; Cagnie et al., 2014; Clauw, 2009; Yunus, 2007) provocando hipersensibilidad al dolor (Kosek et al., 1996; López-Solà et al., 2014). De hecho, se ha reportado que la información nociceptiva que llega a regiones centrales de la médula espinal es procesada de forma anormal en los pacientes con fibromialgia (Staud et al., 2001). Este hecho podría generar que estos pacientes presenten un menor umbral y tolerancia ante la aplicación de estimulación somatosensorial (Geisser et al., 2003, 2008; Hollins et al., 2009; Kosek et al., 1996; Lorenz, 1998; McDermid et al., 1996). Así mismo, los pacientes con fibromialgia presentan un efecto de sumación temporal o wind up mucho mayor que participantes sanos y mantenida durante más tiempo (Graven-Nielsen et al., 1999; Staud et al., 2001, 2003, 2008, 2014). La sumación temporal es un fenómeno provocado por una serie de estímulos térmicos o eléctricos repetitivos (tren de estímulos) que parecen generar mayores y más prolongadas sensaciones de dolor tras el tren de estímulos en pacientes con fibromialgia (Staud & Rodriguez, 2006). La sumación temporal reflejaría un incremento de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal que podría estar relacionado con la sensibilización central (Staud et al., 2004).

1.2.1. Epidemiología de la fibromialgia

Una de las enfermedades más prevalentes relacionadas con el dolor crónico en el continente europeo es el síndrome de fibromialgia, que afecta al 2,3% de la población (Cabo-Meseguer et al., 2017). Un estudio reciente sobre la prevalencia de la fibromialgia en España, ha situado el porcentaje de afectados en una cifra muy parecida a la europea, en torno al 2,5% (Font Gayà et al., 2020). De forma general, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres que en hombres (4,5% de mujeres, 0,3% en hombres). Estos mismos autores encontraron que el pico de la enfermedad se daba entre los 60-69 años y que, en este rango de edad, el síndrome era 7 veces más prevalente que en personas de edades comprendidas entre 20-29 años. También se encontró una mayor prevalencia de fibromialgia en personas con un bajo nivel educativo o socioeconómico. Todos estos datos son muy parecidos a los encontrados en nuestros países vecinos: Alemania (2,7%), Francia (1,5%), Italia (3,0%) y Portugal (2,8%) (Cabo-Meseguer et al., 2017). Dentro de España, la enfermedad parece ser más prevalente en la zona mediterránea, en comparación con el norte y el centro peninsular (Font Gayà et al., 2020).

1.2.2. Criterios diagnósticos

Actualmente, debido a la ausencia de una etiología clara y la variabilidad de los síntomas de la enfermedad, el diagnóstico de fibromialgia se hace por exclusión de otras patologías (Clauw, 2014). Pese a ello, el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology,* ACR) ha intentado desarrollar varios criterios diagnósticos que pudieran ser útiles en la práctica clínica. En 1990 se proponen los primeros criterios diagnósticos para la fibromialgia desarrollados por el ACR (Wolfe et al., 1990). Estos criterios únicamente hacían referencia a síntomas somáticos, y para el diagnóstico de la enfermedad era necesaria la presencia de dolor durante tres meses o más, en al menos 11 de 18 puntos sensibles al aplicar 4 Kg/cm^2 de presión. Estos criterios han sido muy utilizados en el diagnóstico del síndrome aunque también han recibido múltiples críticas derivadas de la subjetividad de la aplicación de los puntos sensibles, así como la exclusión de síntomas como fatiga, dificultades de sueño y problemas cognitivos (Cabo Meseguer, 2019). La importancia de estos últimos síntomas se concretó con una modificación de los criterios diagnósticos en el año 2010 (Wolfe et al., 2010). En estos criterios dejó de ser obligatorio para el diagnóstico la prueba de conteo de los puntos sensibles. Además, se creó un índice de dolor generalizado (*Widespread Pain Index*, WPI) para evaluar las regiones donde se percibe dolor, y una escala de severidad de los síntomas (*Symptom Severity Scale*, SSS). Se incluyeron también criterios relacionados con la presencia de fatiga, la falta de sueño reparador y los síntomas cognitivos, a parte de

otros síntomas somáticos como mareo, síndrome de intestino irritable, estreñimiento, etc. En el año 2011 se publicó una nueva actualización de los criterios (Wolfe et al., 2011a) para su uso en estudios epidemiológicos, pero no para ser utilizados para el diagnóstico en contextos clínicos (Wolfe et al., 2011b). Los criterios diagnósticos más actuales propuestos por el ACR son del año 2016 (Wolfe et al., 2016), en los que se integraron las propuestas de los años 2010 y 2011. Estos últimos criterios diagnósticos se muestran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos de la *American College of Rheumathology*. Adaptado de Wolfe et al. (2016).

Criterios diagnósticos	
1. Índice de dolor generalizado (WPI) ≥7 y Escala de Severidad de Síntomas Score ≥ 5 o WPI 4-6 y SS ≥ 9.	
2. El dolor generalizado, definido como dolor en al menos 4 de las 5 regiones. El dolor mandibular, torácico y abdominal no se incluye en la definición generalizada del dolor.	
3. Los síntomas generalmente han estado presentes durante al menos 3 meses.	
4. Un diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos. Un diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes.	
Comprobación	
WPI. ¿En cuántas áreas ha tenido dolor el paciente? La puntuación estará entre 0 y 19	
Región 1 (Región superior izquierda):	Región 2 (Región superior derecho)
Mandíbula izquierda*	Mandíbula derecha*
Cintura escapular izquierda	Cintura escapular derecha
Brazo superior izquierdo	Brazo superior derecha
Brazo inferior izquierdo	Brazo inferior derecha
Región 3 (Región inferior izquierda)	Región 4 (Región inferior derecho)
Cadera izquierda (glúteo/ trocánter)	Cadera derecha (glúteo/trocánter)
Pierna superior izquierda	Pierna superior derecha
Pierna inferior izquierda	Pierna inferior derecha

Región 5 (Región axial)

Espalda

Espalda inferior

Tórax*

Abdomen*

*No incluidos en la definición de dolor generalizado

Escala de Severidad de Síntomas (SSS):

Fatiga

Sueño no reparador

Síntomas cognitivos

Para cada uno de los 3 síntomas anteriores, indique el nivel

0 = Sin problema
1 = Problemas leves, generalmente leves o intermitentes
2 = Moderado, produce problemas a menudo presentes y/o en un nivel moderado.
3 = Severo: problemas generalizados, continuos y perturbadores

La puntuación final de la SS Score es la suma de las puntuaciones de severidad de los 3 síntomas (fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos) (0–9) más la suma (0–3) del número de los siguientes síntomas que el paciente ha experimentado durante los 6 meses anteriores:

Dolores de cabeza (0–1)

Dolor o calambres en la parte baja del abdomen (0–1)

Depresión (0–1)

Más recientemente, Arnold y colaboradores (2019) han establecido unos criterios diagnósticos diferentes a los propuestos por el ACR. Esta alternativa tiene como objetivo establecer un sistema diagnóstico útil en la práctica clínica y que sea consistente para todos los trastornos de dolor crónico (Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2020). Estos autores propusieron el diagnóstico multidimensional de la fibromialgia, basado en 5 dimensiones:

1. Criterios diagnósticos básicos. Dolor en seis o más zonas del cuerpo de un total de 9 zonas posibles. Además, se incluye la presencia de trastornos de moderado a severo del sueño o fatiga. Todos estos síntomas deben tener una duración de 3 o más meses.

2. Características comunes que apoyen el diagnóstico. Problemas cognitivos, sensibilidad, rigidez, entre otros.

3. Comorbilidades psiquiátricas o médicas. Presencia de cefaleas crónicas, depresión, ansiedad, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de fatiga crónica, síndrome de intestino irritable, etc.

4. Consecuencias neurobiológicas, psicosociales o funcionales. Discapacidad funcional, morbilidad, coste médico y social, etc.

5. Posibles mecanismos neurobiológicos y psicosociales, factores de riesgo y factores de protección.

Pese a la interesante propuesta de este grupo de trabajo, en la que los puntos fuertes son la inclusión de factores de riesgo, curso, pronóstico y fisiopatología del síndrome de fibromialgia (Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2020), estos criterios aún no han sido validados, lo que podría aumentar, de forma significativa, la proporción de falsos positivos (Wolfe, 2019). Por este motivo, son necesarios más estudios que exploren con detalle la fiabilidad y validez de estos novedosos criterios diagnósticos (Arnold et al., 2019).

Para una revisión extensa y crítica del estado actual de los criterios diagnósticos en fibromialgia es altamente recomendable el estudio de Galvez-Sánchez y Reyes del Paso (2020).

1.2.3. Aspectos clínicos y alteraciones cognitivas en fibromialgia

Como se ha comentado con anterioridad, el síndrome de fibromialgia es una enfermedad que involucra una amplia gama de síntomas y alteraciones. Además del menor umbral y tolerancia al dolor que presentan estos pacientes (Geisser et al., 2003, 2008; Hollins et al., 2009; Kosek et al., 1996; Lorenz, 1998; McDermid et al., 1996), usualmente se ha reportado un aumento de la fatiga (Walitt et al., 2011; Wolfe et al., 1997), siendo percibido como uno de los síntomas más disruptivos en su vida diaria (Arnold et al., 2008). Además, también son comunes las alteraciones de sueño (Burns et al., 2008; Drewes et al., 1995) o problemas intestinales (Wallace & Hallegua, 2004). Los factores biológicos y psicosociales (como factores genéticos, ansiedad o depresión) se han destacado como cruciales en la manifestación de la enfermedad (Arnold et al., 2004; Briones, 2014; Desmeules et al., 2014; Fernández-de-las-Peñas, Fernández-Lao, et al., 2012; Hassett et al., 2000; Oliveira & Costa, 2012; Restrepo-Medrano et al., 2009). Las pacientes con fibromialgia presentan elevados niveles de

depresión o ansiedad, lo que afecta de manera decisiva en el en la vida diaria de estas personas.

Por otro lado, un conjunto de síntomas que se da en fibromialgia con una alta prevalencia son las alteraciones cognitivas (Leavitt et al., 2002). Estas alteraciones se han considerado como muy incapacitantes y relevantes para el funcionamiento diario de los pacientes, incluso más que el propio dolor (Arnold et al., 2008; Glass et al., 2005; Mease et al., 2008). De esta forma, se ha reportado consistentemente que los pacientes con fibromialgia sufren más problemas cognitivos que otros pacientes que sufren dolor crónico (Katz, Heard, Mills y Leavitt, 2004). Los pacientes con fibromialgia refieren quejas constantes sobre su desempeño cognitivo diario: dificultades para encontrar palabras, para organizarse y planificar tareas, para responder rápidamente a preguntas, despistes u olvidos frecuentes e incapacidad para articular sus propios pensamientos (Arnold et al., 2008). A estas dificultades para llevar a cabo las tareas diarias con cierta normalidad se le ha denominado con el término ***fibrofog*** o "niebla mental" (Barjola, 2016; Katz et al., 2004; Kravitz & Katz, 2015). De forma más reciente, se ha acuñado el término ***discognición*** para definir las alteraciones neuropsicológicas y las quejas subjetivas de estos pacientes (Glass, 2009). Pese a esto, el debate sobre la naturaleza y extensión de las alteraciones cognitivas que presentan las personas con fibromialgia sigue aún abierto en la actualidad. Así, mientras algunas investigaciones han concluido que realmente no hay una alteración clara en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con fibromialgia (Shmygalev et al., 2014; Suhr, 2003; Veldhuijzen et al., 2012) o que estas alteraciones son muy sutiles (Pidal-Miranda et al., 2018), otras, en cambio, encuentran evidencia experimental sobre la existencia real de estos déficits en diferentes dominios cognitivos como la memoria a corto plazo (Kim et al., 2012), la atención (Borg et al., 2015; Carrillo de la Peña et al., 2006; Dick et al., 2002; González et al., 2010; G. M. Grace et al., 1999; Miró, 2011; Reyes del Paso et al., 2012), la flexibilidad cognitiva (Verdejo-García et al., 2009), la teoría de la mente (Di Tella et al., 2015), la ejecución dual (Glass, 2006), la velocidad de procesamiento (Leavitt & Katz, 2008), la toma de decisiones emocionales (Walteros et al., 2011) y el control cognitivo (Samartin-Veiga et al., 2019). De forma general, estas alteraciones parecen ser más evidentes cuando las demandas cognitivas son elevadas, en tareas que conllevan competición entre estímulos o requieren la distribución de recursos atencionales y/o cognitivos (Glass et al., 2011; Leavitt & Katz, 2006, 2008), como las tareas de memoria de trabajo. En este sentido, hay una extensa evidencia experimental que ha señalado que la memoria de trabajo podría ser responsable de la presencia de muchas de las alteraciones cognitivas en pacientes con fibromialgia (Akdoğan et al., 2013; Ambrose et al., 2012; Bertolucci & Oliveira, 2013; Gelonch et al., 2017; Goldman-Rakic et al., 1990; Roldán-Tapia et al., 2007; Seo et al., 2012).

1.3. MEMORIA DE TRABAJO

1.3.1. Definición y modelos sobre memoria de trabajo

La memoria de trabajo hace referencia al sistema de almacenamiento temporal que mantiene y manipula la información, y que está bajo el control de la atención (Baddeley, 2007, 2017). El modelo más relevante en el estudio de la memoria de trabajo ha sido el modelo de Baddeley y Hitch (1974). En este modelo, también denominado multicomponente, se propone la existencia de tres componentes funcionales de memoria de trabajo: el ejecutivo central, el bucle o lazo fonológico y la agenda visoespacial. El ejecutivo central se ha considerado más como un sistema de control atencional que como un almacén de memoria (Baddeley, 2010), debido a que su función más relevante es la organización de los recursos atencionales del resto de subsistemas del modelo (Ruiz-Vargas, 2010). Los otros dos componentes del modelo, bucle fonológico y agenda visoespacial se han denominado sistemas esclavos, ya que dependen funcionalmente del sistema ejecutivo central. La función del bucle o lazo fonológico es el almacenamiento y manipulación temporal de información de tipo verbal-fonológico. Por otro lado, la agenda visoespacial, se encargaría del almacenamiento y manipulación temporal de información de tipo visual-espacial. En una de las modificaciones más actuales de este modelo (Baddeley, 2000), se introdujo un cuarto componente, el buffer o retén episódico, definido como un subsistema separado que puede retener información en un código multidimensional que actuaría como un enlace entre los diferentes componentes conectándolos con la memoria a largo plazo (Pelegrina et al., 2016; Ruiz-Vargas, 2010).

Pese a que el modelo de Baddeley y Hitch (1974), con sus diferentes modificaciones (Baddeley, 2000), ha sido probablemente el más importante, otros autores han establecido modelos alternativos o complementarios (Cowan, 1988, 1998; Friedman & Miyake, 2004; Miyake et al., 2000). En primer lugar, el modelo de los procesos integrados de Cowan (1988, 1998) se aleja de la propuesta de los subsistemas o almacenes de Baddeley y no considera que la única distinción relevante en memoria de trabajo sea en función de si la información es verbal o visoespacial (Pelegrina et al., 2016). En su modelo, Cowan (1988) propone que la memoria de trabajo se identificaría con la región de la memoria a largo plazo que ha alcanzado un cierto grado de activación. Estos niveles de activación estarían controlados por procesos atencionales, de tal forma que una vez que cierta información entra dentro del foco atencional puede tener lugar un procesamiento adicional del estímulo estableciendo vínculos entre los elementos activados (Pelegrina et al., 2016). El foco atencional estaría vinculado tanto a procesos voluntarios, controlados por el ejecutivo central, como por procesos automáticos, relacionados con la orientación atencional (Pelegrina et al., 2016). Otros modelos como el de Miyake y co-

laboradores (2000) ponen énfasis en los diferentes subprocesos vinculados con la memoria de la trabajo. Este modelo, propone 3 subprocesos: cambio de conjunto mental (*shifting*), actualización y seguimiento de la información (*updating*) e inhibición (*inhibition*). Estos tres subcomponentes no trabajan de forma separada, sino que más bien parecen estar moderadamente relacionados (Bell et al., 2018). Posteriormente, se introdujo la necesidad de dividir el último subproceso (inhibición) en tres relativamente diferentes: la respuesta de inhibición preponderante, la resistencia de la interferencia del distractor y la resistencia a la interferencia proactiva. No obstante, según estos mismos autores, es necesario el desarrollo de investigaciones más específicas en las que se explore este subproceso de inhibición (Friedman & Miyake, 2004). Otros autores, con el objetivo de completar este último modelo, incluyeron un cuarto subproceso, el acceso (*accessing*), que implicaría la acción de recuperar información de la memoria a largo plazo (Fisk & Sharp, 2013).

1.3.2. Alteraciones de memoria de trabajo en fibromialgia: índices neurales

Hay abundante evidencia experimental que ha encontrado dificultades en personas con fibromialgia para movilizar recursos cognitivos relacionado con diferentes subcomponentes de memoria de trabajo; tanto de la agenda visoespacial (Luerding et al., 2008), del bucle fonológico (Di Tella et al., 2015; Leavitt & Katz, 2008; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Roldán-Tapia et al., 2007), así como dificultades en la actualización de información y en la inhibición (Akdoğan et al., 2013; Cherry et al., 2014; Coppieters et al., 2015; Cuevas-Toro et al., 2014; Martinsen et al., 2014; Mercado et al., 2013; Seo et al., 2012; Tesio et al., 2015), lo que reflejaría alteraciones en el ejecutivo central (Pidal-Miranda et al., 2018). Más recientemente, Wu y colaboradores (2018) evaluaron, a través de un meta-análisis, 23 artículos científicos que mostraron un tamaño del efecto mediano en la memoria de trabajo para las diferencias encontradas entre personas con fibromialgia y controles sanos. Asimismo, estos resultados fueron independientes del nivel educativo del participante. Otro meta-análisis de Bell y colaboradores (2018) en el que evaluaron el rendimiento cognitivo de pacientes con fibromialgia siguiendo los subprocesos de memoria de trabajo propuestos por el modelo Miyake y colaboradores (2004) y la actualización posterior de Fisk y Sharp (2013). En este estudio, se reportó un tamaño del efecto grande para las alteraciones del control inhibitorio, que incluía medidas de atención selectiva y respuesta de inhibición. Estos autores también encontraron un efecto mediano para la velocidad de procesamiento y la actualización de información y, en cambio, un efecto pequeño para los cambios de información y el acceso a la misma (Bell et al., 2018). Los autores explican sus resultados sobre la base de que el dolor y ciertos procesos cognitivos (en este caso la respuesta inhibitoria) podrían compartir redes neurales (la denominada anteriormente como *pain*

matrix) (Apkarian et al., 2004; Glass et al., 2011). Esta conclusión ha encontrado apoyo en otras investigaciones en las que se ha explorado la relación entre la percepción de dolor y el rendimiento cognitivo, mostrando que en aquellos pacientes que reportaban un mayor nivel de dolor, demostraban peor rendimiento en tareas cognitivas, de atención, funciones ejecutivas o memoria de trabajo (Dick et al., 2008; G. M. Grace et al., 1999; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Park, Glass, Minear, & Crofford, 2001; Reyes del Paso et al., 2012; Veldhuijzen et al., 2012; Verdejo-García et al., 2009).

Estas alteraciones descritas en tareas cognitivas y, en concreto de memoria de trabajo, parecen tener un sustrato neural tanto a nivel estructural como funcional. De hecho, se ha observado una relación entre los déficits en memoria de trabajo en fibromialgia y un decremento del volumen de la sustancia gris en la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) y en el área motora suplementaria (Luerding et al., 2008). A nivel funcional existe debate sobre la naturaleza de los déficits encontrados en memoria de trabajo. Por un lado, algunos autores han reportado menor activación en la CPFDL, la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) y la corteza parietal inferior en pacientes con fibromialgia, sugiriendo que los déficits en estas estructuras podrían explicar las alteraciones de memoria de trabajo verbal (Seo et al., 2012). Por otro lado, otro conjunto de autores han observado un incremento de la activación en pacientes con fibromialgia en regiones frontales y parietales en tareas de memoria de trabajo (Bangert et al., 2003) y en regiones temporales en tareas de inhibición (Glass et al., 2011). Estos hallazgos podrían ser entendidos como el reflejo de un proceso compensatorio para que los pacientes puedan tener un rendimiento conductual similar al que muestran los controles sanos (Bangert et al., 2003; Glass et al., 2011). Por lo tanto, sería conveniente explorar con más detalle estas variables para intentar descifrar cuál es el comportamiento real en las redes neurales que soportan tareas de memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia y qué variables pueden modular su función.

Estas cuestiones también se han intentado explorar y dilucidar utilizando electroencefalografía (EEG), técnica altamente recomendada para explorar procesos rápidos a nivel neural, debido a su elevada resolución temporal y a que las fluctuaciones de la señal EEG estarían reflejando diferentes etapas del procesamiento cognitivo o sensorial (Pourtois et al., 2008). En este sentido, se han explorado bandas de frecuencia de EEG alteradas en pacientes con fibromialgia durante la realización de una tarea de memoria de trabajo (González-Villar, Pidal-Miranda, et al., 2017). Estos autores han reportado que los pacientes con fibromialgia tienen un patrón de tiempo-frecuencia diferente a los participantes controles, pese a que el rendimiento es similar en ambos grupos. Así, los pacientes con fibromialgia mostraron una menor disminución de alfa en regiones posteriores, vinculado a procesamiento atencional, y un menor aumento de theta en zonas frontales mediales, lo

que se ha relacionado con el esfuerzo mental. Por último, en este estudio se ha reportado que los pacientes con fibromialgia tienen una menor conectividad funcional entre regiones frontales mediales y el resto de las áreas registradas en la banda theta, lo que podría reflejar una alteración en la distribución de recursos cognitivos entre estas regiones del encéfalo.

Además, los estudios que utilizan potenciales evento-relacionados (PER) han señalado que la amplitud del componente P3 o P300 parece estar relacionada con la carga cognitiva de la memoria de trabajo (Chen, Mitra & Schlaghecken, 2008; Chen & Mitra, 2008; Covey et al., 2017; Dong et al., 2015; Lenartowicz et al., 2010; López Zunini et al., 2016; Polich, 2007; Yuanyuan Zhang et al., 2017). Este componente también se ha estudiado en relación a la carga atencional (Hagen et al., 2006), con tareas duales (Isreal et al., 1980; Kida et al., 2012; Nash & Fernandez, 1996), utilizando el paradigma Oddball (Barjola, 2016; Polich, 2007; M. J. Wilson et al., 2012) e incluso parece estar relacionado con el procesamiento del dolor (Peng et al., 2019; Vossen et al., 2011).

Entre las diversas teorías relacionadas con el componente P3, una de las que cuenta con mayor apoyo empírico es la que sostiene que la amplitud de este componente está relacionada con la actualización del contexto (Donchin & Coles, 1988; Polich, 2003). Esta teoría asume que el componente P3 surge cuando un estímulo diferente al estándar aparece y el sujeto tiene que actualizar esa información, ya que el sistema perceptivo mantiene activa una representación del estímulo en la memoria de trabajo y continuamente la va comparando con cada estímulo presentado (Barjola, 2016). En este sentido, en las tareas de memoria de trabajo hay un cambio rápido de estimulación o aparecen estímulos distractores que pueden requerir la puesta en marcha de procesos de actualización del contexto (Lenartowicz et al., 2010). Una de las tareas más utilizadas para explorar el proceso de actualización de la memoria de trabajo ha sido la tarea N-back (Kessel et al., 2016; Owen et al., 2005; Redick & Lindsey, 2013; Szmalec et al., 2011; Vilà-Balló et al., 2018). En este paradigma los participantes deben decidir si el estímulo o el ítem presentado es igual o no que el estímulo o ítem presentado ***N*** veces antes (Redick & Lindsey, 2013). Asimismo, este paradigma permite la manipulación sencilla de la carga de memoria de trabajo variando la instrucción que da el experimentador. Esta pequeña manipulación parece tener reflejo sobre los PER, de tal forma, que a mayor carga de memoria de trabajo (mayor ***N***), menor es la amplitud del componente P3 (Covey et al., 2017; Kok, 2001; Watter et al., 2001). El proceso de actualización del contexto nos permite guiar de forma efectiva nuestra conducta (Mercado et al., 2021), pero no es el único que parece estar relacionado con el componente P3. Este componente también se ha asociado con los subprocesos de cambio y reemplazo, como se ha propuesto en otras investigaciones científicas (Chen et al., 2008). Mientras que el proceso de reemplazo está relacionado íntimamente con procesos de percepción y con áreas parieto-occipitales del cuero cabelludo, el proceso de cambio es

un proceso puro de manipulación de información, dependiente de áreas frontales (Mercado et al., 2021). Recientemente, nuestro grupo de investigación (Mercado et al., 2021) ha explorado la ejecución en memoria de trabajo, a través de una tarea N-back verbal en pacientes con fibromialgia. Nuestros resultados están en la línea con otros estudios que encuentran una disfunción cognitiva en pacientes con fibromialgia, lo que se traduce en un rendimiento conductual reducido en estos pacientes, así como un patrón electrofisiológico diferencial al compararlos con las participantes sanas. En cuanto al componente P3, se reportó una menor amplitud, de forma significativa, en pacientes con fibromialgia en regiones parieto-occipitales en comparación con participantes sanas. Así mismo, la ansiedad y el dolor predecían la amplitud de este mismo componente en fibromialgia. En concreto, los pacientes con fibromialgia que reportaron mayores niveles de dolor o ansiedad, mostraban una menor amplitud del componente P3 parieto-occipital. La alteración en este índice neural podría sugerir la presencia de alteraciones en la actualización del contexto y el remplazo en pacientes con fibromialgia y su relación con el dolor y la ansiedad.

Otro de los componentes que se han observado como alterados en fibromialgia en tareas N-back y relacionado estrechamente con diferentes subprocesos de memoria de trabajo, ha sido el componente P2 (Mercado et al., 2021). Este componente tiene su pico entre los 150 y los 250 milisegundos (ms), y ha sido menos estudiado en relación con la carga de memoria de trabajo que el componente P3. Sin embargo, algunos estudios experimentales han establecido este componente como un índice de memoria trabajo utilizando diferentes paradigmas (Lefebvre et al., 2005; Mercado et al., 2021; Wolach & Pratt, 2001). Además, este componente se ha asociado, en zonas frontales y frontocentrales, con la atención ejecutiva en tareas de memoria de trabajo (Lubitz et al., 2017; Zhao et al., 2013). De hecho, algunos autores han reportado que, tras el entrenamiento en la mejora de memoria de trabajo, los participantes mostraban una reducción significativa de la amplitud de dicho componente, encontrándose, por tanto, una relación inversa entre la amplitud del componente P2 y el rendimiento de los participantes en tareas de memoria de trabajo (Zhao et al., 2013). Otros autores, en cambio, han relacionado el componente P2 con procesos de codificación de información en memoria (Dunn et al., 1998; Finnigan et al., 2011), relacionando la amplitud de este componente en regiones parieto-occipitales con la capacidad de recuerdo del sujeto. Así, los participantes con menor amplitud del componente P2 en regiones parieto-occipitales tenían menos capacidad de codificación y peor recuerdo posterior, mientras que en los participantes con mayor amplitud del componente P2, el efecto era contrario (Dunn et al., 1998). En fibromialgia, se ha observado que el componente P2 parieto-occipital derecho parece estar atenuado, lo que reflejaría dificultades, en esta población, a la hora de una correcta codificación de la información (Mercado et al., 2021) que comprometería, de forma crucial, la ejecución en pacientes de tareas de memoria de trabajo.

1.4. FACTORES GENÉTICOS LIGADOS A LA FIBROMIALGIA Y A LA MEMORIA DE TRABAJO

1.4.1. Polimorfismos genéticos: definición y tipos

Los polimorfismos genéticos son variaciones del genoma que pueden aparecer en ciertos individuos por mutaciones espontáneas, que se trasmiten a la descendencia y que tras múltiples generaciones adquieren una frecuencia relevante en la población general (Iniesta et al., 2005). Estas variantes del genoma se dan con una frecuencia igual o mayor al 1% (Lewin, 2004). Es necesario diferenciar estas variaciones en el genoma de aquellas mutaciones espontáneas y puntuales, ya que las primeras se dan con una frecuencia mucho mayor que las segundas (Massó, 2008). Los polimorfismos genéticos son la base de la evolución, pudiendo proporcionar ciertas ventajas a los individuos aunque, también, pueden contribuir a generar algunas enfermedades (Iniesta et al., 2005).

Los polimorfismos más frecuentes son los polimorfismos de nucleótido simple o SNP (del inglés *Simple Nucleotide Polymorphism*), ya que representan el 90% de todas las variaciones del ADN (Massó, 2008), apareciendo cada 500 o 1000 nucleótidos (Klug et al., 2013). Se estima que puede haber, aproximadamente, unos 2,5 millones de SNP en nuestro código genético (Ingelman-Sundberg, 2001; Massó, 2008). Estas variaciones o modificaciones simples en la secuencia de ADN afectan únicamente a una base nitrogenada y han sido consideradas relevantes en los estudios de respuesta a fármacos e incluso en estudios de asociación genética de ciertas enfermedades (González-Mesa, 2015).

Otras modificaciones que también provocan variaciones en la secuencia de ADN, aunque de forma menos común, son las inserciones o delecciones. Las inserciones consisten en la adicción de una o varias bases nitrogenadas, mientras que la delección, por su parte, consiste en la eliminación de uno o varios nucleótidos (Schmith et al., 2003).

1.4.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

A lo largo de la historia, las técnicas de análisis genético con fines diagnósticos, médicos, pero también científicos, han ido evolucionando progresivamente con el objetivo de detectar y cuantificar moléculas de ADN o ARN de forma más rápida y sencilla. Inicialmente, los primeros métodos de análisis estaban basados en la utilización de elementos radiactivos (p.ej., radiolabeled UTP, Southern Transfer Method, Nothern Blot for RNA o la RNase-protection experiment) (Shipley, 2006). En la década de los 80 Kary Mullis desarrolló una

nueva técnica, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Mullis, 1990), que revolucionaría la investigación molecular.

La técnica de la PCR se ha convertido en la herramienta más utilizada y poderosa para la detección de ADN (Kubista et al., 2006; Poitras & Houde, 2002) y es una técnica indispensable en la práctica médica y en la investigación en biología molecular (Mathys et al., 2007). A partir de una simple copia de material genético, esta técnica permite que una secuencia de ácido nucleico pueda ser amplificada a través de la acción enzimática de la ADN polimerasa, después de un proceso cíclico y exponencial, para generar un gran número de copias idénticas que facilitarán su posterior detección y análisis (Kubista et al., 2006). Posteriormente, se desarrolló la PCR cuantitativa (qPCR) o PCR en tiempo real (Higuchi et al., 1992) que controla el progreso de la PCR conforme se produce. Los datos se recopilan, por lo tanto, durante el proceso, en lugar de al finalizar este.

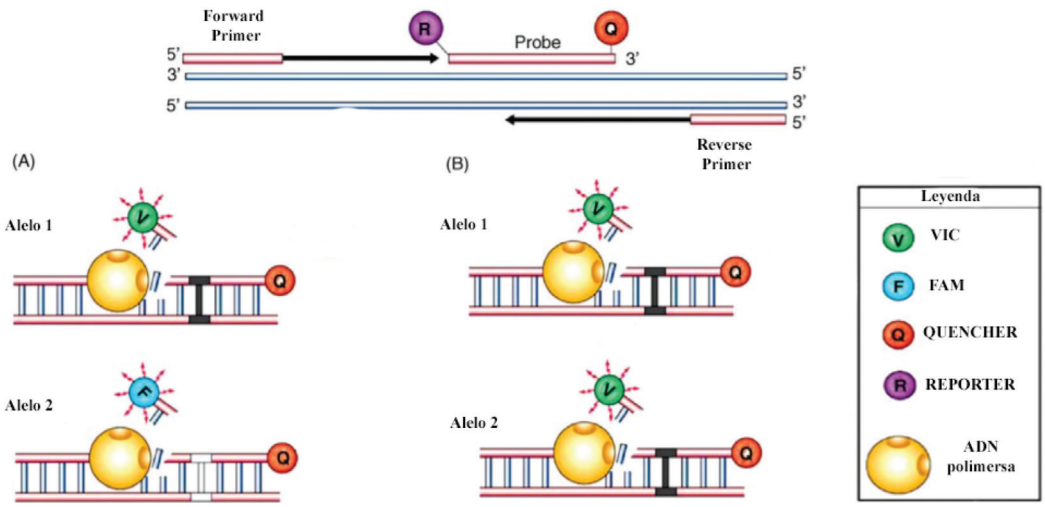
De manera breve, la PCR se puede dividir en 3 etapas (Caminal-Mitjana, 2000; Tamay de Dios et al., 2013) (Figura 1.3):

1. Fase de desnaturalización del ADN. En esta fase inicial la muestra biológica a analizar se introduce en un termociclador donde se aumenta la temperatura hasta alcanzar los 95°C durante un tiempo que oscila entre 1 y 5 minutos. El objetivo que se persigue con este procedimiento es conseguir que la doble hélice del ADN se separe.

2. Fase de hibridación o de unión de los primers. En este punto, y una vez separada la doble hélice del ADN, intervienen en el proceso 2 cebadores o primers. Estos elementos son fragmentos de ADN monocatenarios que están constituidos por 20-30 nucleótidos complementarios a la cadena molde y cuya función es detectar y delimitar el fragmento de ADN para posteriormente amplificarlo (Caminal-Mitjana, 2000). Estos dos primers se unen a los dos extremos del fragmento que queremos amplificar. En el caso de que se quiera genotipar la muestra de ADN a analizar, en esta fase también deben utilizarse otros primers o cebadores como las sondas Taqman. Estas sondas son complementarias al fragmento de ADN que se quiere genotipar (en este caso el SNP objetivo) y se unen a la región del ADN en la que está presente el SNP que se pretende estudio. Estas sondas contienen un fluorocromo, que es una molécula capaz de absorber energía lumínica y liberarla en forma de luz fluorescente (Mathys et al., 2007). En esta fase, el fluorocromo no libera energía lumínica debido a la proximidad de un elemento denominado quencher, que es capaz de captar y bloquear la señal emitida por el fluorocromo.

3. Fase de polimerización o extensión. Una vez los primers han delimitado el fragmento de ADN, y la sonda Taqman ha identificado el SNP, comienza la síntesis de nuevas cadenas complementarias de ADN molde, a través de la enzima ADN polimerasa (Tamay de Dios et al., 2013). Una vez alcanza la región delimitada por la sonda Taqman, la ADN polimerasa libera el fluorocromo que contiene dicha sonda que, al alejarse del quencher, comienza a emitir una señal luminosa. Cada sonda detecta un alelo específico y tiene un fluorocromo diferente. De forma habitual se utilizan los marcadores comerciales FAM™ (6-carboxifluoresceína) y VIC® (propiedad de Applied Biosystems) (Fornage & Doris, 2005; Vega et al., 2005). Posteriormente, el análisis de los diferentes fluorocromos, a través de un sistema óptico denominado espectrofotómetro, permite la determinación del genotipo, de tal forma que la detección de una sola de las señales indica que la muestra pertenece a un individuo homocigoto (para el alelo 1 o 2 dependiendo de la señal detectada) y la detección de ambas señales indicará que la muestra genotipada es heterocigota (Fornage & Doris, 2005). Por tanto, además de la cuantificación, en este paso podemos genotipar la muestra biológica.

Figura 1.3. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). qPCR con sondas Taqman A) Se representa una muestra genotipada heterocigota (alelos diferentes) liberándose dos fluorocromos diferentes para cada uno de los alelos y B) Está representada una muestra homocigota (alelos iguales) en la que se liberan dos fluorocromos iguales. Adaptado de Vega y colaboradores (2005).



1.4.3. Asociación de la fibromialgia con polimorfismos genéticos

En el síndrome de fibromialgia no se ha identificado aún la etiología de la enfermedad. Aun así, se han desarrollado varias propuestas para establecer sus causas. Entre ellas, la contribución de los factores genéticos en el desarrollo y/o mantenimiento de la fibromialgia ha sido defendida como unas de las propuestas más consistentes (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006). Como se ha comentado con anterioridad, la prevalencia de la fibromialgia es de, aproximadamente, el 2% en la población general. Con el objetivo de estimar el riesgo de sufrir una enfermedad, se han desarrollado diversos estudios denominados de agregación familiar. En estos estudios existe agregación y, por tanto, sospecha de influencia genética, cuando los familiares tienen más riesgo de sufrir la enfermedad que los participantes controles no familiares (Susser & Susser, 1989; Zimmerman et al., 2009). En los estudios sobre fibromialgia se han establecido prevalencias mayores en familiares de pacientes que en personas controles (Arnold et al., 2004, 2013; Buskila et al., 1996; Buskila & Sarzi-Puttini, 2006; Pellegrino et al., 1989; Stormorken & Brosstad, 1992). De hecho, el primero de estos estudios de agregación familiar en fibromialgia demostró que el 70% de los descendientes de pacientes con fibromialgia podrían desarrollar también la enfermedad (Pellegrino et al., 1989). Algunos estudios han sugerido que estos datos iniciales habría que tomarlos con cautela, debido a un posible sobrediagnóstico de la enfermedad (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006). Otros estudios han explorado la herencia en hombres y en mujeres con parientes diagnosticados con fibromialgia, encontrando un mayor efecto en mujeres que en hombres (Buskila et al., 1996). Asimismo, diversos estudios han profundizado en la importancia del componente familiar también en alguno de los síntomas más prevalentes de la fibromialgia. Concretamente, se ha reportado que el número de puntos sensibles parece ser significativamente mayor en los familiares de pacientes con fibromialgia en comparación con los familiares de pacientes con artritis reumatoide (Arnold et al., 2004) y que el 66% de parientes de pacientes podría mostrar síntomas compatibles con la enfermedad (Stormorken & Brosstad, 1992). En resumen, la evidencia previa relacionada con estudios de agregación familiar ha sugerido que tener un familiar de primer grado afectado con esta enfermedad podría multiplicar por 8,5 veces la posibilidad de desarrollar el síndrome (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006). Estos estudios proponen que la presencia de ciertos factores genéticos o familiares que podrían ser relevantes en la etiopatogenia de la enfermedad (Arnold et al., 2013; Buskila et al., 2005, 2007; Buskila & Sarzi-Puttini, 2006), sin descartar la influencia en el desarrollo o el mantenimiento de la fibromialgia de otros aspectos ambientales o psicosociales (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006; Clauw & Crofford, 2003; Park et al., 2016).

Este hecho ha promovido la realización de estudios de asociación genética dirigidos a explorar la influencia genética sobre el desarrollo de la

fibromialgia. Estos estudios han ayudado a entender la base genética de la enfermedad y han propuesto varios marcadores genéticos que podrían influir en la patogénesis de este síndrome (Park & Lee, 2017). La literatura existente sugiere que el origen de la enfermedad podría estar determinado por una gran cantidad de marcadores genéticos que interactúan entre sí, junto a eventos o experiencias personales (da Silva, 2016). Los genes candidatos que se han explorado en fibromialgia no solo parecen estar vinculados con la patogénesis, sino también con la presencia de síntomas físicos, psicológicos y aspectos de personalidad relacionados con esta condición crónica. Estos genes se pueden clasificar en genes relacionados con la serotonina (receptores y transportadores), genes que afectan a las vías dopaminérgicas, genes relacionados con canales iónicos y genes relacionados con la degradación de catecolaminas, entre otros (D. J. Park & Lee, 2017) (véase la Tabla 1.2 para obtener un resumen de los genes asociados con la fibromialgia).

En cuanto a los genes que afectan a la disponibilidad de serotonina, se han destacado los genes que codifican el receptor 5-HT2A y el que codifica el transportador de serotonina 5-HTT (Bondy et al., 1999; Cohen et al., 2002; Gürsoy et al., 2001; Mergener et al., 2011; Offenbaecher et al., 1999). Aunque las investigaciones siguen sin ser concluyentes en la relación de estos genes con la fibromialgia, sí que se vislumbra cierta asociación entre algunos de los polimorfismos asociados a estos genes y el síndrome de fibromialgia (D. J. Park & Lee, 2017). En este sentido, se ha encontrado una asociación entre la susceptibilidad de sufrir fibromialgia y el polimorfismo T102C del gen receptor 5-HT2A, de tal forma que el genotipo T/T aparece infrarrepresentado en las pacientes, mientras que los genotipos T/C y C/C, se hayan sobrerrepresentados en comparación con participantes sanos (Bondy et al., 1999). De hecho, este polimorfismo parece estar implicado en la severidad de los síntomas. El genotipo T/T se ha asociado con peor sintomatología psiquiátrica, mayor dolor y menor umbral de dolor en pacientes con fibromialgia (Bondy et al., 1999; Gürsoy et al., 2001). Por otro lado, en cuanto al gen transportador de serotonina 5-HTT, Offenbaecher y colaboradores (1999) reportaron mayor frecuencia del genotipo S/S en pacientes que en controles, asociando este genotipo con síntomas más graves de depresión. De forma similar, se ha reportado que el alelo S de este gen parece estar asociado con rasgos de ansiedad en estos pacientes (Cohen et al., 2002).

Asimismo, se ha explorado la relación de algunos genes vinculados con las vías dopaminérgicas y el síndrome de fibromialgia, sugiriendo que estos genes podrían jugar un papel relevante en la severidad de la percepción de dolor o en el perfil de personalidad asociado a los pacientes (D. J. Park & Lee, 2017). En línea con esto, se ha sugerido que el genotipo G/G del polimorfismo

Ser9Gly del gen receptor de dopamina 3 (DRD3) se vincula en pacientes con fibromialgia con mayor umbral de dolor térmico y, por tanto, menor hiperalgesia (Potvin et al., 2009). Además, el gen del receptor de dopamina D4 (DRD4) parece estar relacionado con el perfil de personalidad de los pacientes (Buskila et al., 2004). Así, el polimorfismo de repetición del exón III del gen DRD4 se ha asociado con menores puntuaciones en la subescala de personalidad de búsqueda de sensaciones del cuestionario tridimensional de personalidad (Buskila et al., 2004).

En tercer lugar, la relación entre los genes de los canales iónicos de potencial transitorio (TPRV) en la relación con la fibromialgia se ha mostrado paradójica. Mientras que algunos de los polimorfismos del gen TRPV2 parecen tener un efecto protector sobre el desarrollo de la enfermedad, polimorfismos del gen TRPV3 parecen conferir mayor riesgo de sufrir la enfermad (D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, Kim, et al., 2016). En cuanto al gen que codifica canales de sodio, SCN9A, también se ha asociado con la susceptibilidad de sufrir fibromialgia, de tal forma que la frecuencia de genotipos del polimorfismo rs6754031 de este gen fue significativamente diferente entre pacientes y controles, asociándose el genotipo G/G con mayor severidad de la enfermedad (Vargas-Alarcon et al., 2012). Estos mismos autores también se han interesado por el gen receptor adrenérgico (AR), asociándose, varios de sus polimorfismos, con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y severidad de los síntomas (Vargas-Alarcón et al., 2009).

Otros genes han contado con menor atención por parte de los investigadores. Así, para el gen MAO (monoaminoxidasa) se ha observado que el alelo 3 podría estar asociado con mayor susceptibilidad y severidad de los síntomas (Gürsoy et al., 2008). Por el contrario, el gen GCH1, en el que varios polimorfismos parecen tener un factor protector contra la susceptibilidad a desarrollar fibromialgia, reduciéndose, la sensibilidad al dolor en estos pacientes (Kim et al., 2013). Por último, alelo G del polimorfismo rs11030104 y el genotipo T/T del polimorfismo rs1227353 del gen BDNF, se han relacionado negativamente con la enfermedad, mientras que el genotipo GG del polimorfismo rs11030104 del mismo gen se ha vinculado con efectos protectores sobre la enfermedad (D. J. Park et al., 2018).

Por último, entre todos los genes candidatos, el gen de la COMT, relacionado con la degradación de catecolaminas (adrenalina, dopamina, noradrenalina), ha sido el que más atención ha suscitado en fibromialgia. De hecho, en el siguiente apartado se desarrollará, de forma más extensa, sus características y su vínculo con la enfermedad.

Tabla 1.2. Genes asociados a la fibromialgia. Se detallan los efectos de dichos genes sobre diferentes síntomas de la enfermedad, según han sido reportados en la literatura científica existente.

Gen	Efectos en fibromialgia	Referencias
Receptor 5-HT2A	Síntomas psiquiátricos y percepción de dolor	(Bondy et al., 1999; Gürsoy et al., 2001; Mergener et al., 2011)
Trasportador 5-HHT	Síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad y estrés).	(Cohen et al., 2002; Offenbaecher et al., 1999)
MAO	Incremento de la sensibilidad al dolor.	(Gürsoy et al., 2008)
COMT	Desarrollo de la enfermedad, incremento de la sensibilidad al dolor, desarrollo de síntomas psiquiátricos y estrés.	(Cohen et al., 2009; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Finan et al., 2011; García-Fructuoso et al., 2006; Gürsoy et al., 2003; Inanir et al., 2014; Martínez-Jauand et al., 2013; Matsuda et al., 2010; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016; Vargas-Alarcón et al., 2007)
DRD4	Rasgos de personalidad en fibromialgia.	(Buskila et al., 2004)
DRD3	Efecto sobre la percepción térmica	(Potvin et al., 2009)
SCN9A	Desarrollo de la enfermedad y aumento de la severidad de los síntomas.	(Vargas-Alarcon et al., 2012)
TRPV2	Efecto protector contra la fibromialgia	(D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, Kim, et al., 2016)
TRPV3	Efecto sobre la severidad de los síntomas, así como, la fatiga	(D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, Kim, et al., 2016)

Tabla 1.2. Genes asociados a la fibromialgia. Se detallan los efectos de dichos genes sobre diferentes síntomas de la enfermedad, según han sido reportados en la literatura científica existente. *(Continuada)*

Gen	Efectos en fibromialgia	Referencias
AR	Factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y sobre la severidad de los síntomas	(Vargas-Alarcón et al., 2009)
GCH1	Efecto sobre la sensibilidad al dolor	(Kim et al., 2013)
BDNF	Efecto sobre el desarrollo de la enfermedad	(D. J. Park et al., 2018)

1.4.4. Efectos de los genotipos del gen de la COMT y su influencia sobre síntomas físicos y psicológicos en fibromialgia

Uno de los factores genéticos que de forma más consistente se ha asociado con el síndrome de fibromialgia es el gen de la COMT. La enzima que codifica este gen es la responsable de la degradación de catecolaminas (la dopamina entre ellas).

Este neurotransmisor juegan un papel muy relevante en la modulación descendente de la percepción del dolor (Jarcho et al., 2012; Wood, 2008). El gen de la COMT ha sido estudiado de forma recurrente en relación con la percepción y la experiencia de dolor en personas sanas y en diversas patologías relacionadas con dolor crónico (Cargnin et al., 2013; García-Fructuoso et al., 2006; S. Z. George et al., 2015; Martínez-Jauand et al., 2013; Vargas-Alarcón et al., 2007; Zubieta et al., 2003). Aunque se han explorado varios SNP, una gran cantidad de estudios se han focalizado en el polimorfismo Val158Met o rs4680, por su elevada relación con la variabilidad interindividual en la percepción del dolor (Martínez-Jauand, 2013). Este polimorfismo surge por la sustitución de una base nitrogenada (guanina) por otra base nitrogenada (adenina) en el codón 158 del gen. Esta variación provoca una cambio en uno de los aminoácidos de la proteína (metionina (Met) en lugar de valina (Val)) (García-Fructuoso et al., 2006). Esta pequeña variación hace que la termo-estabilidad de la enzima cambie, afectando a la actividad enzimática de la proteína que codifica este gen. Así, el genotipo Val/Val produce la mayor actividad de la COMT y, por tanto, mayor degradación de catecolaminas. Por otro lado, el genotipo Met/Met se asocia con la menor actividad de la enzima

(en torno 3 o 4 veces menos activa que el genotipo Val/Val). Por último, el genotipo Met/Val se asocia con una actividad intermedia (Cohen et al., 2009).

El gen de la COMT ha sido relacionado con una mayor susceptibilidad a desarrollar fibromialgia y este resultado se ha confirmado no sólo en muestras de pacientes españolas (Vargas-Alarcón et al., 2009), sino también en pacientes de otros muchos países del mundo, tales como Corea (D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016), Turquía (Gürsoy et al., 2003), Israel (Cohen et al., 2009) y Brasil (Barbosa et al., 2012; Matsuda et al., 2010). Concretamente, el polimorfismo Val158Met ha sido asociado de forma reiterada con la sensibilización al dolor en pacientes con fibromialgia (Desmeules et al., 2014; Vossen et al., 2010). Algunos autores han indicado que los pacientes con fibromialgia portadores del genotipo Met/Met muestran una mayor sensibilidad ante estímulos dolorosos (Barbosa et al., 2012; Martínez-Jauand et al., 2013) y refieren una mayor cantidad de puntos de dolor (Cohen et al., 2009). La mayor parte de las investigaciones explican estos resultados sobre la base de que las personas portadoras del genotipo Met/Met muestran respuestas disminuidas del sistema μ-opioide al dolor en comparación con las personas heterocigotos y los homocigotos de valina (Zubieta et al., 2003). Además, este polimorfismo también se ha asociado de forma robusta con la presencia de otra sintomatología psicológica que es característica de los pacientes con fibromialgia. La evidencia experimental ha vinculado de forma consistente el aumento de la sintomatología ansiosa y/o depresiva entre los pacientes del genotipo Met/Met (Desmeules et al., 2014; Fernández-de-las-Peñas, Cantarero-Villanueva, et al., 2012). En esta línea, otras investigaciones han encontrado una relación entre la presencia de síntomas de catastrofismo y la actividad de la COMT (Finan et al., 2011). Concretamente, se ha descrito que la actividad enzimática reducida asociada al genotipo Met/Met es capaz de moderar la relación entre catastrofismo y el propio dolor, de tal forma que los pacientes con altos niveles de catastrofismo, portadores del genotipo Met/Met, mostraron mayor percepción de dolor.

El polimorfismo rs4680 del gen de la COMT no ha sido el único que ha mostrado asociación con los síntomas clásicos de la fibromialgia. Otros polimorfismos como el rs6269, rs4633 y rs4818, también han sido asociados de forma clara con la enfermedad o con la severidad de sus síntomas (Barbosa et al., 2012; Diatchenko, Nackley, Slade, Bhalang, et al., 2006; Martínez-Jauand et al., 2013; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016; Vargas-Alarcón et al., 2007). De hecho, en algunos estudios, estos polimorfismos se han asociado junto con el rs4680, para formar lo que se denomina haplotipos. Un haplotipo se define como un conjunto de varios SNP, pertenecientes a un mismo gen, cuya combinación de alelos tienden a heredarse en bloque (Klug et al., 2013; Massó, 2008). Concretamente, se han identificado tres haplotipos principales que se han asociado con variaciones individuales en la percepción de dolor en la

población general (Diatchenko et al., 2005). Estos autores determinaron un haplotipo asociado con alta sensibilidad al dolor (HPS, *High Pain Sensitivity*, con una actividad enzimática baja), otro haplotipo asociado con una sensibilidad media al dolor (APS, *Average Pain Sensitivity*, con actividad enzimática media) y, finalmente, un haplotipo con sensibilidad baja al dolor (LPS, *Low Pain Sentivity*, con mayor actividad enzimática). Estos tres haplotipos del gen de la COMT también se han asociado con la fibromialgia, de tal forma que los pacientes portadores de los haplotipos APS y HPS, parecen mostrar mayor sensibilidad ante estímulos térmicos y de presión que los pacientes con fibromialgia portadores del haplotipo LPS (Martínez-Jauand et al., 2013). Estos autores apuntan la posibilidad de que estas variaciones genéticas del gen de la COMT podrían ser útiles a la hora de clasificar pacientes con fibromialgia y establecer tratamientos eficaces de la enfermedad.

La mayor parte de los estudios que han explorado la relación entre los factores genéticos y la fibromialgia se han centrado en dolor (tolerancia, umbrales, puntos dolorosos, sensibilidad a estímulos dolorosos, etc.) y otros síntomas psicológicos (depresión y ansiedad). Sin embargo, la relación entre los diferentes genotipos de la COMT y otros síntomas físicos y afectivos, como la fatiga, el catastrofismo o el miedo al dolor, ha sido menos explorada hasta ahora. Algo parecido ocurre con la relación entre factores genéticos y los síntomas cognitivos en fibromialgia. La evidencia de la relación entre estas variables es inexistente, a pesar de que las alteraciones cognitivas, como se ha mencionado, son un conjunto de síntomas muy prevalentes en la enfermedad.

1.4.5. Efectos de los genotipos del gen de la COMT sobre el funcionamiento cognitivo ligado a la memoria de trabajo

En las últimas décadas se ha acumulado una extensa evidencia experimental que ha establecido un papel muy destacado de la dopamina en tareas que requieren la puesta en marcha de procesos de memoria de trabajo (Cassidy et al., 2016; Cools & D'Esposito, 2009, 2011; D'Esposito & Postle, 2015; Gelao et al., 2014; Gosso et al., 2008; Kellendonk et al., 2006; Sambataro et al., 2009; Zhang et al., 2007). Diferentes estudios que se basan en la administración de fármacos agonistas han reportado de forma consistente una mejora de la memoria de trabajo (D. Kimberg & D'Esposito, 2003; D. Y. Kimberg et al., 1997; Mehta et al., 2001). Estos datos encuentran apoyo en estudios con modelos animales en los que la reducción la dopamina de la CPF se asocia con déficits en la memoria de trabajo (Brozoski et al., 1979; Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991).

En esta línea, se han destacado diferentes genes relacionados con la dopamina, como por ejemplo el gen de la COMT o los genes que codifican los

receptores de dopamina D2 (DRD2), D1 (DRD1) y D4 (DRD4) por el potencial papel relevante en el rendimiento durante tareas de memoria de trabajo (Bertolino et al., 2010; Blasi et al., 2015; Fazio et al., 2018; Herrmann et al., 2007; Karlsgodt et al., 2011; Ott & Nieder, 2016; Savitz et al., 2006; Selvaggi et al., 2018; Xu et al., 2007; Y. Zhang et al., 2007). No obstante, el gen más explorado en relación con las cuestiones mencionadas de nuevo ha sido el gen de la COMT. La enzima que codifica este gen parece regular los niveles de catecolaminas y, específicamente de dopamina, en estructuras clave en la memoria de trabajo, como la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) (J. Chen et al., 2004), la amígdala, la corteza entorrinal o el hipocampo (Bannon & Roth, 1983; Bertolino, Rubino, et al., 2006; Ehrlich et al., 2010).

El SNP más estudiado, en la relación entre COMT y memoria de trabajo, ha sido de nuevo el polimorfismo Val158Met o rs4680. Diversas investigaciones han demostrado que el rendimiento en personas sanas durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo puede verse influido por los diferentes alelos de este polimorfismo (de Frias et al., 2005; Gosso et al., 2008; Malhotra et al., 2002). De forma consistente, se ha reportado que quienes portan el alelo Met (genotipos Met/Met o Met/Val) muestran un mejor funcionamiento en tareas que miden memoria de trabajo verbal (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; Goldberg et al., 2003), memoria visoespacial (Bruder et al., 2005; de Frias et al., 2005) y muestran menor número de errores perseverativos en otras tareas, como en el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) que se relaciona con la memoria de trabajo, en comparación a los portadores de dos alelos de Val (es decir, genotipo Val/Val). Además, estudios de neuroimagen han demostrado que los portadores del alelo Val sufren una disminución de los niveles de dopamina en la CPF, mostrando una respuesta BOLD (*blood-oxygen-level dependent*) menos eficiente. En concreto, los portadores del genotipo Val/Val muestran mayor activación en esta región cerebral, con un peor rendimiento en comparación con los portadores del alelo Met (Bertolino, Blasi, et al., 2006; de Frias et al., 2005; Egan et al., 2001) Asimismo, se han observado diferencias anatómicas cerebrales que han reflejado un menor volumen en regiones de la CCA izquierda y el giro temporal medial derecho en participantes portadores del alelo Val en comparación con los homocigotos de metionina (Ohnishi et al., 2006). El genotipo Met/Met estaría asociado, por tanto, con mayores niveles de dopamina extracelular y un mejor rendimiento en las tareas que implican el despliegue de recursos de memoria de trabajo. Por otro lado, el genotipo Val/Val estaría vinculado con menores niveles de dopamina extracelular y, en consecuencia, peor rendimiento en pruebas de memoria de trabajo (Bruder et al., 2005; D'Esposito & Postle, 2015). En cuanto a los participantes heterocigotos, es decir, los portadores del genotipo Met/Val, la evidencia experimental ha mostrado que presentarían un rendimiento cognitivo superior a los portadores del genotipo Val/Val, pero inferior con respecto a los portadores del genotipo Met/Met (Bruder et al., 2005).

A pesar de esta evidencia acumulada, la relación entre los niveles de dopamina en el encéfalo y la memoria de trabajo es, en ocasiones, paradójica (Cools & D'Esposito, 2011). Algunos autores han propuesto que esta relación sigue una relación de U-invertida (Cools & D'Esposito, 2011; D'Esposito & Postle, 2015), en la cual la óptima ejecución en tareas de memoria de trabajo requeriría niveles intermedios de dopamina. Así, tanto niveles muy altos de dopamina en la CPF, como niveles muy disminuidos podrían tener un efecto negativo sobre el rendimiento en estas pruebas. Otros autores ya se han mostrado partidarios de llevar a cabo más estudios para esclarecer dicha asociación (Blokland et al., 2017).

Pese a que la relación entre deterioro de la memoria de trabajo y la fibromialgia ha sido reportada de forma consistente, aun hoy no se ha explorado el efecto de índices biológicos que regulan la disponibilidad de dopamina (en este caso el gen de la COMT) sobre el rendimiento cognitivo de estos pacientes. Pese a ello, se ha señalado la necesidad de explorar la relación entre dopamina y procesamiento cognitivo en pacientes con dolor crónico (Albrecht et al., 2016), ya que el sistema dopaminérgico parece tener un papel relevante en la disfunción cognitiva en fibromialgia (Ceko et al., 2012), así como en el procesamiento del dolor (Wood, Schweinhardt, et al., 2007). En este sentido, estos últimos autores, utilizando tomografía por emisión de positrones, han argumentado que alguno de los síntomas clínicos de la fibromialgia (el dolor generalizado y la sensibilización) pueden deberse a una disfunción en la regulación de la dopamina, ya que los pacientes muestran una alteración en la liberación de dopamina en respuesta al dolor, así como una liberación anormal de dopamina en respuesta a estímulos no dolorosos. Estos mismos déficits en la regulación de dopamina podrían influir sobre los síntomas cognitivos de la enfermedad (Ceko et al., 2012; Wood, Schweinhardt, et al., 2007). En este sentido, hay diversa evidencia experimental, utilizando *voxel-based morphometry,* que ha reportado una correlación positiva entre la metabolización de dopamina y cambios anatómicos en la densidad de la sustancia gris en el giro hipocampal y la CCA (Wood et al., 2009). Estas áreas han sido relacionadas de forma sistemática con procesamiento de memoria de trabajo (Bush et al., 2000; Owen et al., 2005). Esta evidencia sugiere la pertinencia de explorar la posible influencia de marcadores genéticos relacionados con la dopamina debido a su potencial relevancia y utilizarla a la hora de caracterizar de una forma más adecuada las disfunciones cognitivas en estos pacientes con dolor crónico.

1.4.6. Efectos de genotipos de la COMT sobre la actividad electrofisiológica

Estudios con gemelos tanto monocigóticos como dicigóticos, han reportado de forma consistente que algunos índices de los PER podrían mostrar una

alta heredabilidad e incluso constituirse como un rasgo heredable (Anokhin et al., 2010, 2017; Hall et al., 2006, 2009; Katsanis et al., 1997; van Beijsterveldt & van Baal, 2002). Así, algunos autores han hipotetizado que algunos componentes como el componente P2 o P3 podrían ser un considerados como endofenotipo de algunas enfermedades psiquiátricas que cursan con disfunción cognitiva como la esquizofrenia o el trastorno bipolar (Decoster et al., 2012; Ethridge et al., 2015; Hall et al., 2009; Salisbury et al., 2010). Un endofenotipo es un proceso interno objetivamente medible que formaría un biomarcador y que indicaría cierta vulnerabilidad genética a sufrir un trastorno independientemente del estado clínico del sujeto (Beauchaine & Constantino, 2017; Flint & Munafò, 2007). En este sentido, se ha propuesto que el estudio entre genotipos de la COMT y el análisis de la amplitud del componente P3 podría proporcionar gran información al análisis de los endofenotipos en genética (Flint & Munafò, 2007). Así mismo, ningún estudio se ha interesado en explorar otros componentes como P2, pese a su relevancia en diferentes subprocesos de memoria de trabajo. Incluso los estudios que han intentado explorar la relación entre genotipos de la COMT y el componente P3 son muy escasos. Estos estudios han reportado un aumento en su amplitud en zonas frontales en pacientes portadores del genotipo Val/Val con diagnóstico de esquizofrenia (Gallinat et al., 2003; Winterer, Egan, et al., 2006) y en controles sanos (Yue et al., 2009). Asimismo, la latencia de este componente se ha visto modulada por diferentes genotipos del gen de la COMT en zonas frontales, centrales y parietales (Tsai et al., 2003). Específicamente, los portadores del genotipo Met/Met mostraron una latencia menor del componente P3 que los portadores del alelo Val (Val/Val o Met/Val). Estos hallazgos electrofisiológicos parecen reflejar que los portadores del genotipos Val/Val tendrían mayor variabilidad en la respuesta cortical (denominado ruido cortical) (Winterer & Weinberger, 2004). Estos mismos autores explican que el ruido cortical se manifestaría por una actividad menos focalizada o mayor ineficiencia del circuito cortical, mostrando una hiperactivación en regiones prefrontales, pero asociado a un peor desempeño en la tarea. En fibromialgia, pese a la importancia de las alteraciones en memoria de trabajo y su relación con el gen de la COMT, no hay estudios que vinculen estas variables utilizando PER. Explorar la relación entre estas variables (el síndrome de fibromialgia, las redes neurales que soportan procesos de memoria de trabajo y la implicación de la dopamina en estos mismos procesos) puede ser útil con el objetivo de establecer los PER (P2 y P3) como un endofenotipo en la enfermedad, como se ha ido vislumbrando en diferentes patologías.