



Universidad
Rey Juan Carlos

INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO VAL158MET DEL GEN DE LA CATECOL O-METILTRANSFERASA (COMT) SOBRE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA Y LA PERCEPCIÓN DE FATIGA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA

**Tesis
doctoral**



Editorial Academia Abierta

Tesis doctoral

Influencia del polimorfismo
Val158Met del gen de la catecol
O-metiltransferasa (COMT)
sobre la disfunción cognitiva
y la percepción de fatiga en
pacientes con fibromialgia

Autor:

David Ferrera García

Director/es:

Francisco Mercado Romero

Francisco Gómez Esquer

Programa de Doctorado en Ciencias de La Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2022

D. **Francisco Mercado Romero**, Profesor Titular de Universidad, perteneciente al Departamento de Psicología, Área de Psicobiología, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos.

D. **Francisco Gómez Esquer**, Profesor Contratado Doctor, perteneciente al Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Área de Anatomía y Embriología Humana, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado “Influencia del polimorfismo Val158Met del gen de la catecol O-metiltransferasa (COMT) sobre la disfunción cognitiva y la percepción de fatiga en pacientes con fibromialgia”, ha sido realizado por D. David Ferrera García, bajo nuestra dirección, reuniendo el rigor académico y los requisitos formales exigibles para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral ante el tribunal correspondiente.

Y para que conste a todos los efectos, firmamos la presente

En Madrid, a 17 de diciembre de 2021



Fdo. Prof. Francisco Mercado Romero



Fdo. Prof. Francisco Gómez Esquer

Agradecimientos

Esta sección de la tesis ha sido una de las partes que más me ha costado sintetizar. Son tantas las personas que debo agradecer en estas pocas líneas que se me hace casi imposible realizar esa tarea. Si me dejo a alguien sin nombrar, por favor, que no me lo tenga en cuenta.

En primer lugar, debo agradecer el esfuerzo, sacrificio y dedicación de mis dos directores de tesis. Gracias a Francisco Mercado Romero y Francisco Gómez Esquer por su supervisión constante, sus ánimos en momentos de flaqueza, sus consejos a lo largo de estos años y por todo lo que he aprendido de ellos. Lo más importante que puedo decir de ellos es que han pasado de ser una figura académica para mí a considerarles mis amigos.

A mis compañeros del grupo de investigación: Irene, Alberto, Rober, Mariu y Paloma, MC por sus consejos, su ayuda inestimable en los diferentes estudios que componen esta tesis, los ratos fuera de la universidad, por el café de por las mañanas y de después de comer y por todas las chorradas que llegamos a compartir a lo largo del día que hace que ir a la Facultad no sea realmente un trabajo. Rober, ya me estoy preparando el discurso que voy a dar en tu tesis.

A los estudiantes del Máster de Neurociencia y Neuropsicología de la URJC ya que muchos de ellos han contribuido en la recolección y preprocesado de los datos, y que me han ayudado de forma importante. Por supuesto, muchas

gracias a Beatriz Santamaría por su ayuda inestimable en el análisis genético de las muestras de los participantes de los diferentes estudios.

A las asociaciones de pacientes de Fibromialgia AFAP y AFINSYFACRO que durante muchos años han participado con nuestro grupo de investigación y, específicamente han contribuido de forma singular en los estudios que conforman esta tesis. Como muchas veces he señalado a ellas mismas, formamos un equipo ya que sin su participación e implicación nuestro trabajo sería imposible. Por supuesto, también gracias a las personas sin diagnóstico de fibromialgia que han participado como controles de forma desinteresada, simplemente para ayudarnos en nuestro cometido.

Gracias también a mi familia. A mis padres, por muchas más cosas de las que sería capaz de escribir: su apoyo, cariño, confianza, paciencia durante tantos y tantos años. Pese a no tener una influencia directa en la redacción de esta tesis, es indudable que una gran parte importante de lo que soy ahora se lo debo a ellos y nunca se lo podré agradecer lo suficiente. A mi hermana, Ana, mi cuñado, Dani, y mis sobrinos, Sara y Martín, ellos han permitido que consiga despejarme y cambiar el chip cuando lo necesitaba, además de ser un placer ver como los niños crecen.

Por supuesto, en estas líneas no puede faltar el agradecimiento a la persona más especial. Gracias Ainhoa. Gracias por todo. Gracias por compartir todo conmigo (tanto lo bueno como lo malo), gracias por revisar partes de la tesis, por pensar en la portada (aunque al final no haya sido tan espectacular como en tu cabeza era) y, fundamentalmente, gracias por aguantar(me) estos últimos meses en los que mi atención y tema de conversación era bastante previsibles y giraban alrededor de esta tesis. Gracias por darme tanto. Seguramente, estas líneas no hagan justicia a todo lo que tengo que agradecerte.

Todas estas personas han contribuido en alguna medida a que este proyecto haya podido finalizar, aunque los errores que el lector pueda encontrar deben achacarse únicamente al autor.

ÍNDICE

GLOSARIO	19
RESUMEN	23
SUMMARY	27
INTRODUCCIÓN	31
• 1.1. DEFINICIÓN DE DOLOR	31
• 1.1.1. Trasmisión del dolor	31
• 1.1.2. Clasificación de dolor	37
• 1.1.3. El dolor y su cronificación	37
• 1.2. FIBROMIALGIA: DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	40
• 1.2.1. Epidemiología de la fibromialgia	41
• 1.2.2. Criterios diagnósticos	41
• 1.2.3. Aspectos clínicos y alteraciones cognitivas en fibromialgia	44
• 1.3. MEMORIA DE TRABAJO	46
• 1.3.1. Definición y modelos sobre memoria de trabajo	46
• 1.3.2. Alteraciones de memoria de trabajo en fibromialgia: índices neurales	47
• 1.4. FACTORES GENÉTICOS LIGADOS A LA FIBROMIALGIA Y A LA MEMORIA DE TRABAJO	51
• 1.4.1. Polimorfismos genéticos: definición y tipos	51
• 1.4.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	51
• 1.4.3. Asociación de la fibromialgia con polimorfismos genéticos	54
• 1.4.4. Efectos de los genotipos del gen de la COMT y su influencia sobre síntomas físicos y psicológicos en fibromialgia	58
• 1.4.5. Efectos de los genotipos del gen de la COMT sobre el funcionamiento cognitivo ligado a la memoria de trabajo	60
• 1.4.6. Efectos de genotipos de la COMT sobre la actividad electrofisiológica	62
OBJETIVOS E HIPÓTESIS	65
• 2.1. OBJETIVO 1	65
• 2.1.1. Hipótesis 1	65
• 2.1.2. Hipótesis 2	65
• 2.1.3. Hipótesis 3	66
• 2.2. OBJETIVO 2	66
• 2.2.1. Hipótesis 1	66
• 2.2.2. Hipótesis 2	66

• 2.3. OBJETIVO 3	66
• 2.3.1. Hipótesis 1	67
• 2.3.2. Hipótesis 2	67
• 2.3.3. Hipótesis 3	67
• 2.3.4. Hipótesis 4	67
PRIMER ESTUDIO	69
• 3.1. INTRODUCCIÓN	69
• 3.2. MATERIALES Y MÉTODO	72
• 3.2.1. Participantes	72
• 3.2.2. Procedimiento	72
• 3.2.3. Genotipado de la COMT	73
• 3.2.4. Análisis estadísticos	74
• 3.3. RESULTADOS	75
• 3.3.1. Frecuencias de los genotipos de la COMT	75
• 3.3.2. Análisis de los datos demográficos, clínicos y psicológicos	75
• 3.3.3. Efecto interacción de los genotipos del gen de la COMT y del grupo de participantes sobre las variables clínicas	77
• 3.3.4. Análisis de moderación	80
• 3.3.5. Efectos de la medicación sobre los síntomas clínicos en pacientes con fibromialgia	82
• 3.4. DISCUSIÓN	83
• 3.4.1. Conclusiones	87
SEGUNDO ESTUDIO	89
• 4.1. INTRODUCCIÓN	89
• 4.2. MATERIALES Y MÉTODO	91
• 4.2.1. Cálculo del tamaño muestral	91
• 4.2.2. Participantes	92
• 4.2.3. Procedimiento	92
• 4.2.4. Medidas de autoinforme y evaluación psicológica del dolor	93
• 4.2.5. Pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo	94
• 4.2.6. Genotipado del gen de la COMT	97
• 4.2.7. Análisis de datos	97
• 4.3. RESULTADOS	98
• 4.3.1. Frecuencias del polimorfismo de la COMT	98
• 4.3.2. Efectos estadísticos en la evaluación neuropsicológica	99
• 4.3.3. Efectos de interacción entre genotipos de la COMT y el grupo de participantes sobre el rendimiento en memoria de trabajo	99

• 4.3.4. Relación entre variables clínicas y las puntuaciones de los test neuropsicológicos	102
• 4.3.5. Análisis de la memoria de trabajo controlando el consumo de psicofármacos	104
• 4.4. DISCUSIÓN	104
• 4.4.1. Conclusiones	110
TERCER ESTUDIO	111
• 5.1. INTRODUCCIÓN	111
• 5.2. MATERIALES Y MÉTODO	113
• 5.2.1. Participantes	113
• 5.2.2. Medidas de autoinforme y evaluación psicológica	114
• 5.2.3. Estímulos y paradigma experimental	115
• 5.2.4. Registro electrofisiológico	116
• 5.2.5. Genotipado del polimorfismo rs4680 del gen de la COMT y análisis de control	117
• 5.2.6. Detección y cuantificación de los PER: Componentes P2 y P3	118
• 5.2.7. Análisis sobre los PER, el comportamiento y los genotipos del gen de la COMT	118
• 5.3. RESULTADOS	119
• 5.3.1. Frecuencias del polimorfismo COMT	119
• 5.3.2. Análisis de los datos demográficos, clínicos y psicológicos	120
• 5.3.3. Detección, caracterización espacio-temporal y cuantificación de P2 y P3	121
• 5.3.4. Efectos experimentales sobre los componentes de los PER: P2 y P3	119
• 5.3.5. Datos conductuales	125
• 5.3.6. Efectos de la medicación sobre los datos electrofisiológicos y conductuales en el grupo de pacientes con fibromialgia	125
• 5.4. DISCUSIÓN	128
• 5.4.1. Conclusiones	131
DISCUSIÓN GENERAL	133
• 6.1. EL GEN DE LA COMT COMO POSIBLE BIOMARCADOR PARA GENERAR SUBGRUPOS DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA	135
• 6.2. EL PAPEL DE LOS FACTORES COGNITIVOS EN LA FIBROMIALGIA	138
• 6.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	140
CONCLUSIONES FINALES	143
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145

ANEXOS

199

- ANEXO 1: FERRERA, D., MERCADO, F., PELÁEZ, I., MARTÍNEZ-ÍÑIGO, D., FERNANDES-MAGALHAES, R., BARJOLA, P., ... GÓMEZ-ESQUER, F. (2021). FEAR OF PAIN MODERATES THE RELATIONSHIP BETWEEN SELF-REPORTED FATIGUE AND METHIONINE ALLELE OF CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE GENE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA. *PLOS ONE*, 16(4), E0250547. <https://doi.ORG/10.1371/journal.pone.0250547> 201
- ANEXO 2: FERRERA, D., GÓMEZ-ESQUER, F., PELÁEZ, I., BARJOLA, P., FERNANDES-MAGALHAES, R., CARPIO, A., ... MERCADO, F. (2020). EFFECTS OF COMT GENOTYPES ON WORKING MEMORY PERFORMANCE IN FIBROMYALGIA PATIENTS. *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE*, 9(8), 2479. <https://doi.ORG/10.3390/jcm9082479> 221

ÍNDICE DE FIGURAS

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)

33

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 transmisión nociceptiva en el asta posterior de la médula espinal. Imagen adaptada de Fields y colaboradores (2007)

35

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)

53

Figura 3.1. Media y error estándar de (A) EVA de dolor y (B) EVA de fatiga en pacientes con fibromialgia

79

Figura 3.2. El miedo médico al dolor y su relación con el gen COMT y las puntuaciones de fatiga.

80

Figura 4.1. Test de Localización Espacial. Ejemplo de un ensayo que representa una secuencia de tres cubos. A) Ensayo del Test de Localización Espacial en la aplicación hacia delante; B) Ensayo del Test de Localización en la aplicación hacia atrás. Las flechas blancas marcan el orden correcto en el que los sujetos deberían haber recordado la secuencia

96

Figura 4.2. Medias y errores estándar relacionados con el rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo. Se representan los datos de los pacientes con fibromialgia (en rojo) y de los controles sanos (en azul) para cada genotipo COMT: Val/Val, Met/Val y Met/Met. A) Puntuación del SST hacia atrás, B) Span del SST hacia atrás, C) Puntuación total del SST y D) WMI. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

101

Figura 5.1. Secuencia esquemática de la tarea espacial n-back. A) Ejemplo de la secuencia de 1-back; B) Ejemplo de la secuencia de la tarea 2-back 115

Figura 5.2. A) tPCA: Cargas factoriales tras la rotación Promax. El TF2 (componente P3) se destaca en línea continua negra y el FT3 (componente P2) se dibuja en línea discontinua negra. B) Mapa de distribución de los componentes P2 y P3 122

Figura 5.3. Grandes promedios de la comparación de la carga de la memoria de trabajo (las líneas negras representan la condición de 1-back y en rojo la condición de 2-back) entre los electrodos anteriores (AF4 y AF) y parieto-occipitales (PO4 y PO8) **A)** y la comparación del grupo (la línea roja representa el grupo control sano y la línea negra muestra la actividad de las pacientes con fibromialgia) en los análisis de los electrodos frontocentrales (FC3 y FC5) y parieto-occipitales (PO3 y PO5) **B)** 123

Figura 5.4. Grandes promedios de una selección de electrodos frontocentrales entre los participantes con fibromialgia (línea negra) y las participantes sanas (línea roja) portadores del genotipo Val/Val. 124

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Criterios diagnósticos de la American College of Rheumatology. Adaptado de Wolfe et al. (2016). 42

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 57

Tabla 3.1. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen COMT en los pacientes con fibromialgia y en los participantes sanos de control 75

Tabla 3.2. Medias y desviaciones estándar de la edad, nivel de ansiedad, depresión, catastrofismo, miedo al dolor, miedo al movimiento, dolor y fatiga. También se incluye información sobre el porcentaje de participantes (controles sanos y pacientes) que tomaban fármacos 76

Tabla 3.3. Puntuaciones medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de las medidas clínicas. Los datos están separados por grupo (fibromialgia y control sano) y genotipos (Val/Val, Met/Val y Met/Met). También se incluyeron los valores P para los efectos de interacción entre COMT x Grupo. 78

Tabla 3.4. Resultados del análisis de regresión múltiple para el término de interacción (COMT x FPQ-III médico) para la fatiga y el dolor en pacientes con fibromialgia 81

Table 3.5. Valores P asociados a los efectos de la medicación (analgésicos, benzodiacepinas y antidepresivos) sobre las medidas clínicas (dolor, fatiga, ansiedad, depresión, catastrofismo, impacto de la fibromialgia, miedo al dolor y miedo al movimiento) dentro del grupo de fibromialgia 82

Tabla 4.1. Medias y desviaciones estándar de la edad, los niveles de ansiedad rasgo y estado, la depresión, el dolor, el consumo de fármacos y los niveles educativos de cada grupo de participantes. También se incluyen los valores P para cada contraste estadístico 94

Tabla 4.2. Frecuencias alélicas y genotípicas de la COMT en pacientes con fibromialgia y participantes sanos 99

Tabla 4.3. Puntuaciones medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) para las medidas de memoria de trabajo. Los datos están separados por grupo (fibromialgia y sanas) y genotipo (Val/Val, Met/Val y Met/Met). También se incluyen los valores P para la interacción entre los genotipos COMT y el grupo 100

Tabla 4.4. Correlaciones de Pearson entre las puntuaciones de cuestionarios clínicos y las medidas neuropsicológicas 103

Tabla 4.5. Medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los resultados de la memoria de trabajo de los pacientes con fibromialgia que tomaban o no medicamentos (benzodiazepinas y antidepresivos). También se incluyen los valores P de los ANOVAs de una vía 105

Tabla 5.1. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen COMT en las pacientes con fibromialgia y las participantes controles sanas 119

Tabla 5.2. Medias y desviaciones estándar de la edad, el nivel de ansiedad rasgo y estado, depresión, dolor, el consumo de drogas y el nivel educativo de cada grupo de participantes. También se incluyen los valores P para cada contraste estadístico 120

Tabla 5.3. Descripción de los factores espaciales pertenecientes a los factores temporales TF3 (componente PER P2) y TF2 (componente PER P3), así como su pico (ms) y su distribución en el cuero cabelludo. También se muestran los resultados de los ANOVAs para cada factor espacial, g.l. = grados de libertad 126

Tabla 5.4. Medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los tiempos de reacción (RT) y el porcentaje de errores (PE) para cada condición (1-back y 2-back) para las pacientes con fibromialgia y las participantes controles sanas 127

Tabla 5.5. Valores P relacionados con los efectos de la medicación (benzodiazepinas y antidepresivos) sobre el comportamiento (porcentaje de errores y tiempos de reacción) y la actividad electrofisiológica (P2 y P3) tras controlar el uso de psicofármacos dentro del grupo de fibromialgia 127

GLOSARIO

5-HT2A	Receptor 5-hidroxitriptamina 2A
5-HTT	Transportador de serotonina
ACR	American College of Reumatology/Colegio Americano de Reumatología
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFAP	Afectados por la Fibromialgia Asociación Pinto
AFINSYFACRO	Asociación de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica de la Comunidad de Madrid
ANOVA	Análisis de Varianza
ANCOVA	Analysis of Covariance/Análisis de Covarianza
APS	Average Pain Sensitivity/Sensibilidad Media al Dolor
AR	Receptor adrenérgico
ARN	Ácido Ribonucleico
BDI	Inventario de Depresión de Beck
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BOLD	Blood-Oxygen-Level Dependent/ Dependencia del Nivel de Oxígeno Sanguíneo
CAT	Centro de Apoyo Tecnológico
CCA	Corteza Cingulada Anterior
COMT	Catecol O-metiltransferasa
CNR1	Gen del receptor cannabinoide 1
CPF	Corteza Prefrontal
CPFVM	Corteza Prefrontal Ventrolateral
DAT	Gen Transportador de Dopamina
DLPFC	Corteza Prefrontal Dorsolateral
DRD1	Receptor de dopamina D1
DRD2	Receptor de dopamina D2
DRD3	Receptor de dopamina D3
DRD4	Receptor de dopamina D4
EEG	Electroencefalografía
EOG	Electrooculografía
EVA	Escala Visual Analógica
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire/Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia
FPQ	Fear of Pain Questionnaire/Cuestionario de Miedo al dolor
GCH1	GTP ciclohidrolasa I
GG	Greenhouse-Geisser
HPS	High Pain Sensitivity/Sensibilidad Alta al Dolor
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium/Equilibrio de Hardy-Weinberg

Hz	Hercio
K Ω	Kilohmios
IASP	International Association for the Study of Pain/ Asociación Intenacional para el Estudio del Dolor
ISRS	Inhibidores de la Recaptación de Serotonina
LNST	Test de Letras y Números
LPS	Low Pain Sensitivity/Sensibilidad Baja al Dolor
M	Media
MAO	Monoamino oxidasa
Met	Metionina
MGB	Minor Groove Binder
NMI	Núcleos Mediales e Intralaminares
ms	Milisegundos
μ V	Microvoltio
MVR	Médula Ventromedial Rostral
NFQ	Non-Fluorescent Quenchers
NMR	Núcleo Magno del Rafe
η^2_p	Indicador de tamaño del efecto eta cuadrado parcial
PCA	Análisis de Componentes Principales
PCS	Pain Catastrophizing Scale/Escala de Catastrofismo del Dolor
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PE	Porcentaje de errores
PER	Potenciales Evento-Relacionados
r	Pearson Correlation/Correlación de Pearson
RT	Tiempo de Reacción
qPCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa Cuantitativa
SCN9A	Canal de sodio activado por voltaje subunidad alfa 9
SD	Desviación Típica
SF	Factor Espacial
SGP	Sustancia Gris Periacueductal
SI	Corteza Somatosensorial Primaria
SII	Corteza Somatosensorial Secundaria
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismo de Nucleótido Simple
sPCA	Análisis de Componentes Principales Espacial
SPSS	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales
SSS	Symptom Severity Scale/Escala de Severidad de Síntomas
SST	Test de Localización Espacial
STAI	State-Trait Anxiety Inventory/Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo
TF	Factor Temporal
tPCA	Análisis de Componentes Principales Temporal

TSK	Tampa Scale of Kinesiophobia/Escala de Kinesiofobia de Tampa
TPRV	Canal Iónicos de Potencial Transitorio
TRPV2	Canal Iónicos de Potencial Transitorio de la subfamilia V miembro 2
TRPV3	Canal Iónicos de Potencial Transitorio de la subfamilia V miembro 3
Val	Valina
VPL	Núcleos Ventrales Posterolaterales
WMI	Índice de Memoria de Trabajo
WMS-III	Escala Weschler de Memoria III
WPI	Widespread Pain Index/Índice de Dolor Generalizado
WSCT	Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin
χ^2	Chi cuadrado

Resumen

Introducción y objetivos de la investigación. En la actualidad, el dolor se define como una sensación desagradable generada por un daño real o potencial. En algunos casos, el dolor puede mantenerse en el tiempo generando trastornos de dolor crónico que tienen consecuencias no solo sanitarias sino también económicas, sociales y emocionales. Dentro de los trastornos de dolor crónico, el síndrome de fibromialgia es uno de los más prevalentes. A pesar de tratarse de una enfermedad crónica que ha suscitado mucha atención, no sólo desde el ámbito sanitario sino también desde el investigador, la etiología de la fibromialgia es aún una cuestión abierta, no existiendo un tratamiento estandarizado. Entre los factores que se han reportado como predisponentes de la enfermedad se encuentran los factores genéticos, aunque no se descarta la influencia de otros factores sociales o ambientales. Concretamente, el polimorfismo rs4680/Val158Met del gen de la catecol O-metiltransferasa (COMT) se ha asociado de forma consistente con la severidad del dolor, la ansiedad o la depresión en fibromialgia. Pese a esta evidencia, los estudios que han investigado la relación entre los diferentes genotipos del gen de la COMT y otros síntomas físicos y afectivos, como la fatiga o el miedo al dolor, son mucho más escasos. De forma similar, la relación entre factores genéticos y la disfunción cognitiva en fibromialgia no ha sido abordada hasta la fecha. Así, el objetivo de la presente Tesis Doctoral es explorar la relación entre los factores genéticos (específicamente los genotipos de la COMT) y los síntomas físicos, afectivos y cognitivos (memoria de trabajo) utilizando diversas metodologías, como test psicológicos y neuropsicológicos, así como técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral (PER).

Método. Para estudiar esta relación entre los genotipos del polimorfismo Val158Met/rs4680 del gen de la COMT y los diferentes síntomas que son prevalentes en la fibromialgia (síntomas físicos, afectivos y cognitivos) se llevaron a cabo tres estudios. En el primero de ellos, participaron un total de 185 mujeres, 108 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y 77 mujeres sin dolor crónico. Se administraron una serie de test psicológicos y escalas visuales-analógicas para evaluar síntomas físicos y afectivos. Específicamente, para evaluar el nivel de depresión se utilizó el Inventario de Depresión de Beck (BDI), mientras que el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI-R/STAI-E) se administró para evaluar la sintomatología de ansiedad. El catastrofismo se evaluó mediante la Escala de Catastrofismo ante el dolor (PCS), el miedo al dolor con el Cuestionario de Miedo al Dolor (FPQ-III) y se usó la Escala Tampa de kinesiofobia (TSK) para la valoración de síntomas sobre miedo al movimiento. Finalmente, los síntomas físicos de dolor y la fatiga se evaluaron con escalas visuales-analógicas (VAS de dolor y VAS de fatiga). En el segundo estudio se emplearon diversas pruebas neuropsicológicas para explorar el rendimiento en memoria de trabajo espacial y verbal de pacientes con fibromialgia y controles sanos. Concretamente, las 167 mujeres que participaron (86 tenían diagnóstico de fibromialgia y 81 mujeres sanas emparejadas en nivel educativo y edad) completaron las tareas de memoria de trabajo incluidas en la escala Weschler de Memoria III (WMS-III): Letras y Números y Localización espacial. Finalmente, en el tercer y último estudio que compone la presente Tesis Doctoral, se exploró la dinámica neural espacio-temporal asociada al procesamiento de memoria de trabajo mediante potenciales-evento relacionados (PER). Para ello, se diseñó un paradigma experimental basado en una tarea N-back espacial. Participaron 51 mujeres con fibromialgia y 51 mujeres sanas. A todas las participantes (pacientes y controles) de los estudios se les recogió una muestra de saliva con el objetivo de genotipar el gen de la COMT, permitiendo así explorar la relación entre estos genotipos y los síntomas físicos, afectivos y cognitivos recogidos en los diferentes estudios.

Resultados. En el primer estudio, los resultados mostraron que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Met/Met reportaron mayores niveles de fatiga que las pacientes portadoras del genotipo heterocigoto (Met/Val). Sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de fatiga autoinformada entre las pacientes portadoras de los genotipos Met/Met y Val/Val. Los resultados más relevantes de este estudio mostraron que los niveles de miedo al dolor médico modularon la relación entre el alelo de metionina (Met/Met o Met/Val) y la fatiga reportada en las pacientes con fibromialgia. Este efecto de moderación no se encontró para las pacientes portadoras del genotipo Val/Val. En el segundo estudio, los resultados obtenidos convergen con la literatura previa, confirmando la presencia de disfunción cognitiva en memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia. De forma más interesante, nuestros resultados mostraron una influencia significativa del

gen de la COMT (polimorfismo Val158Met) sobre el rendimiento en memoria de trabajo de las pacientes. Así, las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val mostraron significativamente peores puntuaciones que aquellas participantes del grupo control portadoras del mismo genotipo. Este efecto se dio para las pruebas de Span de Localización Espacial en orden inverso, puntuación directa de Localización Espacial en orden inverso, puntuación total de Localización Espacial (suma de las puntuaciones en Localización Espacial en orden directo y orden inverso) y el Índice de Memoria de Trabajo de la WMS-III. Además, las pacientes con fibromialgia homocigotas para valina (Val/Val) obtuvieron significativamente peores puntuaciones en Localización Espacial en orden inverso y puntuación total de Localización Espacial que las pacientes heterocigotas (Met/Val). Finalmente, los resultados del tercer estudio indicaron que la ejecución de la tarea N-back espacial llevó a las pacientes con fibromialgia a mostrar mayores tiempos de reacción, así como mayor porcentaje de errores que las participantes del grupo control. Además, los genotipos del polimorfismo Val158Met/rs4680 del gen de la COMT fueron capaces de modular la actividad electrofisiológica durante la tarea N-back espacial. Concretamente, las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val exhibieron una mayor amplitud del componente P2 frontocentral en comparación con los portadores del mismo genotipo en el grupo control. Inesperadamente, nuestros datos no confirmaron la relación entre los genotipos del gen de la COMT y la modulación de la amplitud del componente P3 en ninguna región del cuero cabelludo.

Conclusiones. Los resultados expuestos en la presente investigación aportan evidencia sobre la influencia de los genotipos del polimorfismo rs4680/Val158Met del gen de la COMT sobre la diferente sintomatología del síndrome de fibromialgia. Resumidamente, el genotipo Met/Met del gen de la COMT se ha asociado con la presentación más grave de síntomas de fatiga en el síndrome. Además, los síntomas afectivos, como el miedo al dolor, pueden modular la presentación de la fatiga en pacientes genéticamente predispuestos (portadores del alelo Met). Por otra parte, por primera vez se testó la influencia de los genotipos del gen de la COMT sobre los síntomas de tipo cognitivo mostraron un patrón distinto. En este caso, el genotipo Val/Val en pacientes con fibromialgia es el que se ha vinculado con una mayor disfunción cognitiva, como muestran nuestros datos en las tareas de memoria de trabajo espacial. Este patrón diferente podría estar explicado por el efecto fisiológico tan amplio y variado asociado al gen de la COMT y que afectaría de forma diferente a los distintos síntomas más prevalentes en la enfermedad. Además, el genotipo Val/Val no solo se asocia con peor rendimiento conductual en tareas de memoria de trabajo, sino con un patrón electrofisiológico reflejado por una mayor amplitud del componente P2 en pacientes con fibromialgia homocigotas para valina. Esta influencia del genotipo parece ser más evidente en los subprocesos de memoria de trabajo asociados a la atención ejecutiva, vinculados a la modulación de amplitud de P2. Sin embargo, la puesta en

marcha de subprocesos de cambio y actualización de información en la memoria de trabajo no parecen ser sensibles al efecto de los distintos genotipos del gen de la COMT. En conjunto, nuestros datos podrían explicar en parte la extensión y variabilidad en la gravedad de los síntomas que presentan las pacientes con fibromialgia y podrían ayudar a establecer subgrupos o perfiles de pacientes con los que poder establecer intervenciones más ajustadas a las características de las pacientes. Así mismo, los hallazgos obtenidos sugieren la importancia de los aspectos cognitivos en la enfermedad y la necesidad de profundizar en el conocimiento sobre la extensión y naturaleza de estos síntomas.

Los estudios incluidos en el trabajo a Tesis Doctoral se han desarrollado gracias a diversos proyectos de investigación financiados por organismos públicos tanto nacionales como autonómicos: “Mecanismos cerebrales relacionados con los sesgos de atención hacia la información negativa en fibromialgia: tratamiento mediante neurofeedback con RMf” (PSI2017-85241-R), “El estudio de la emoción humana y su aplicación a poblaciones con dificultades de adaptación en el ámbito personal y social (S2015/HUM-3327 EMO-CM)” y “Proyecto Sapiencia: En busca del Conocimiento General en la Cultura Global” (SAPIENTIA-CMH2019/HUM-5705)”.

La presente Tesis Doctoral comienza con una introducción general de los aspectos más relevantes del dolor, así como su percepción. Posteriormente, se presentan de forma detallada las características del síndrome de fibromialgia, la definición de la enfermedad, los criterios diagnósticos, prevalencia, así como sus aspectos clínicos más relevantes. Posteriormente, se reserva un apartado a la disfunción cognitiva de la enfermedad y, en concreto a las alteraciones en memoria de trabajo, como un elemento clave en la presentación de la enfermedad. A continuación, se define la memoria de trabajo, se describen algunos modelos y la relación de este proceso cognitivo con la actividad neural subyacente, tanto en pacientes como en la población general. Para finalizar el primer apartado, se presentan los datos relativos a la influencia de los factores genéticos, específicamente en relación entre el gen de la COMT, el síndrome de fibromialgia, la memoria de trabajo y los potenciales evento-relacionados. Después de los objetivos (generales y específicos) e hipótesis planteadas, se presentan los tres experimentos que componen la actual Tesis Doctoral, los cuales siguen la misma estructura. Tras una breve introducción, se presenta de forma más extendida la metodología y los resultados, para finalizar con una discusión sobre los aspectos relevantes de cada investigación. Para finalizar la Tesis, se incluye un apartado de discusión general y conclusiones sobre los resultados reportados en los tres estudios. Las dos publicaciones derivadas de los estudios 1 y 2 que han sido aceptadas en el momento de finalizar el manuscrito, se adjuntan como Anexos Anexo 1 y Anexo 2.

Summary

Introduction and aim of investigation. Pain is defined as an unpleasant sensation caused by actual or potential harm. In some cases, pain can be sustained over time, leading chronic pain disorders that have not only health but also economic, social and emotional consequences. Among chronic pain disorders, fibromyalgia syndrome is one of the most prevalent. Fibromyalgia has been defined as a chronic, with no standardised treatment and an unknown aetiology. Among the factors that have been reported as predisposing to this disease genetics factor has become one of the most interesting, although the influence of other social or environmental factors has not been ruled out. Specifically, the rs4680/Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene has been consistently associated with severity of pain, anxiety or depression in fibromyalgia. Despite this evidence, studies that have investigated the relationship between different COMT genotypes and other physical and affective symptoms, such as fatigue or fear of pain, has so far been less explored. Similarly, the relationship between genetic factors and cognitive dysfunction related to working memory in fibromyalgia has not been explored to date. Thus, the aim of this Doctoral Thesis was to explore the relationship between these genetic factors (specifically COMT genotypes) and physical, affective and cognitive symptoms (working memory) using various methodologies such as psychological and neuropsychological tests, as well as techniques for recording electrical brain activity (ERP).

Methods. To explore the relationship between genotypes of the Val158Met/rs4680 polymorphism of the COMT and the different symptoms that are

prevalent in fibromyalgia syndrome (physical, affective and cognitive symptoms), three studies were carried out. In the first one, a total of 185 women took part, 108 women diagnosed with fibromyalgia and 77 women without chronic pain. Several psychological tests and visual-analogue scales were administered to assess physical and affective symptoms. Specifically, the Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess the level of depression, while the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-R/STAI-E) was administered to assess anxiety. Pain catastrophizing was assessed with the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the fear of pain with the Fear of Pain Questionnaire (FPQ-III) and fear of movement using the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK). Finally, physical symptoms such as pain and fatigue were assessed with visual-analogue scales (VAS for pain and VAS for fatigue). In the second study, several neuropsychological tests were used to explore the spatial and verbal working memory performance of patients with fibromyalgia and healthy controls. Specifically, 167 women took part in this study (86 had a diagnosis of fibromyalgia and 81 healthy women matched on educational level and age) and completed the working memory tasks of the Weschler Memory Scale III (WMS-III): Letters and Numbers and Spatial Span Test. Finally, in the third and last study comprising the present Doctoral Thesis, the spatio-temporal neural dynamics associated with working memory processing were explored using a spatial N-back paradigm using event-related potentials (ERPs). A saliva sample was collected to genotype the COMT gene in all participants in the studies (patients and controls), allowing us to explore the relationship between these genotypes and the physical, affective and cognitive symptoms reported in the different studies.

Results. In the first study, results showed that patients with fibromyalgia carrying the Met/Met genotype reported higher levels of fatigue than patients bearing the Met/Val genotype. However, no statistical differences in self-reported fatigue levels were observed between patients carrying the Met/Met and Val/Val genotypes. The most relevant results of this study showed that medical fear of pain was able to modulate, only, the relationship between fibromyalgia patients carrying the methionine allele (Met/Met or Met/Val) and reported fatigue. In the second study, we observed that our results converge with previous literature, confirming the presence of cognitive dysfunction in working memory in fibromyalgia patients. More interestingly, our results showed a significant influence of the COMT gene (Val158Met polymorphism) on the working memory performance of patients. Thus, fibromyalgia patients carrying the Val/Val genotype showed significantly worse scores than those participants in the control group carrying the same genotype. This effect was obtained for the Span of Spatial Span Test backward, Spatial Span Test backward score, Spatial Span Test total score (sum of Spatial Span Test forward and backward) and the Working Memory Index of the WMS-III. In addition, patients with fibromyalgia who were homozygous for valine (Val/Val) scored significantly worse on Spatial Span Test backward score and Spatial Span

Test total than patients who were heterozygous (Met/Val). Regarding the last study, patients with fibromyalgia showed longer reaction times and higher error rates than healthy control participants. Furthermore, the genotypes of the Val158Met/rs4680 polymorphism of the COMT gene were able to modulate electrophysiological activity during the spatial N-back task. Thus, fibromyalgia patients carrying the Val/Val genotype exhibited a greater amplitude of the frontocentral P2 component compared to carriers of the same genotype in the control group. Unexpectedly, our data do not confirm the relationship between COMT gene genotypes and modulation of amplitudes of the P3 component in any scalp region.

Conclusions. The results obtained in the present investigation provide evidence about the influence of the genotypes of the rs4680/Val158Met polymorphism of the COMT gene on different symptomatology of fibromyalgia syndrome. Briefly, the Met/Met genotype of the COMT gene has been shown to be associated with more severe presentation of physical symptoms, such as fatigue. In addition, affective symptoms (fear of pain) may modulate the presentation of fatigue in genetically predisposed fibromyalgia patients (carriers of the Met allele). On the other hand, the influence of COMT gene genotypes on cognitive symptoms follows a different pattern. In this case, the Val/Val genotype in fibromyalgia patients seems to be associated with worse cognitive symptoms, as shown by our data on spatial working memory tasks. This different pattern could be explained by the wide and varied pathophysiological effect associated with the genotypes of the COMT gene, which would affect differently the most prevalent symptoms of the disease.

Furthermore, the Val/Val genotype is not only associated with poorer behavioural performance in working memory tasks, but also with an electrophysiological pattern reflected by higher amplitudes of the P2 component in patients with fibromyalgia bearing Val/Val genotype. This genotype influence seems to be more evident in working memory sub-processes associated with executive attention, linked to P2 amplitude modulation. However, the implementation of switch and updating sub-processes in working memory do not seem to be sensitive to the effect of the different genotypes of the COMT gene. Taken together, these data could partly explain the extent and variability in the severity of symptoms presented by fibromyalgia patients and could help to establish subgroups or patient profiles in order to establish interventions more tailored to the characteristics of the patients. Furthermore, the findings suggest the importance of cognitive aspects in the disease and the need for further knowledge on the extent and nature of these symptoms.

Studies described below have been developed thanks to various research projects funded by both national and regional public institutions: “Brain mechanisms related to attentional biases towards negative information in

fibromyalgia: treatment by neurofeedback with fMRI" (PSI2017-85241-R), "The study of human emotion and its application to populations with difficulties of adaptation in the personal and social spheres (S2015/HUM-3327 EMO-CM)" and "Sapientia Project: In search of General Knowledge in Global Culture" (SAPIENTIA-CMH2019/HUM-5705)".

This Doctoral Thesis begins with a general introduction to the relevant issues of the present research, describing the basic aspects of pain, as well as its perception. Subsequently, the characteristics of fibromyalgia syndrome, the definition of the disease, diagnostic criteria, prevalence, as well as its most relevant clinical aspects are presented in detail. Then, a section is reserved for the cognitive dysfunction of the disease and, specifically, working memory, as a key element in the presentation of the disease. Next, working memory is defined, some models are described and the relationship of this cognitive process with neural activity in both patients and the general population are explained. To conclude the first section, the relationship between the COMT gene fibromyalgia syndrome, working memory and the event-related potentials is presented. Subsequently, the three experiments that make up the current thesis are presented following the same structure. After a brief introduction, the methodology and results are presented in a more extended way, ending with a discussion of the relevant aspects of each research. To conclude this Doctoral Thesis, a section of general discussion and conclusions on the results reported in the three studies is included. The two publications derived from studies 1 and 2 that have been accepted at the time of finalising the manuscript are attached as Annex 1 and Annex 2.

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 transmisión 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 transmite, 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 transmitir información procedente de los receptores nociceptivos de tipo mecánico o

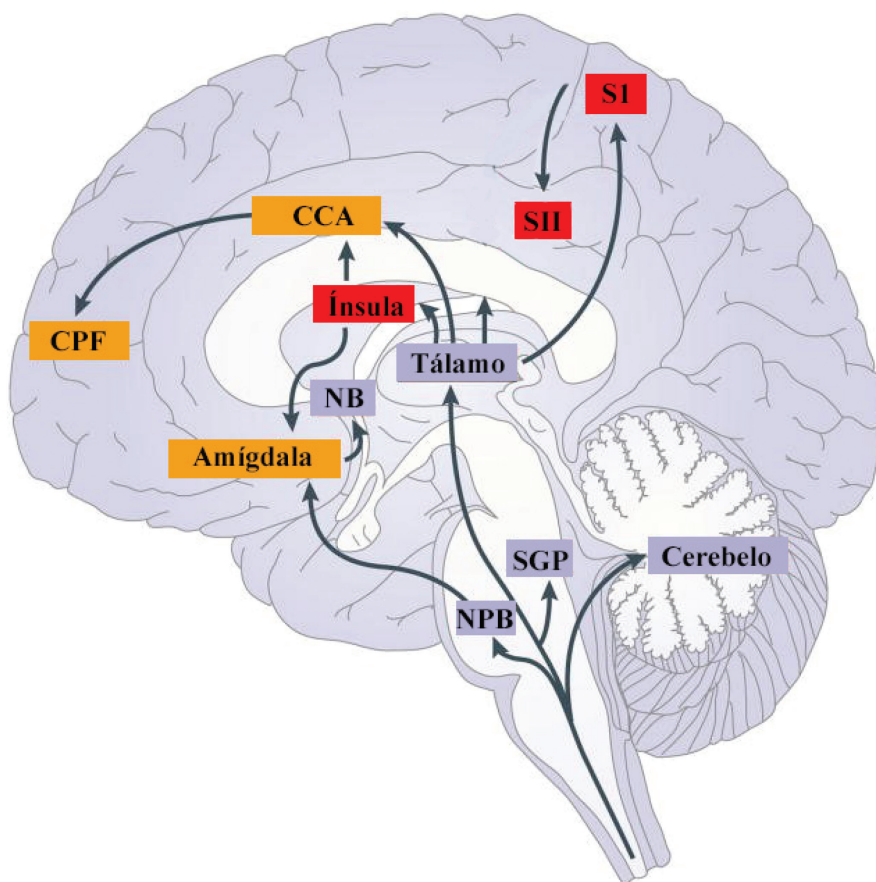
térmico, siendo las responsables del dolor primario o agudo (dolor localizado, intenso y punzante) (Barjola, 2016; Wieser & Pauli, 2016). Estas fibras están altamente mielinizadas, por lo que son capaces de conducir la información dolorosa de forma muy rápida. Por su parte, las fibras C no están mielinizadas, son de menor diámetro que las A δ y transmiten 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 transmisión 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).

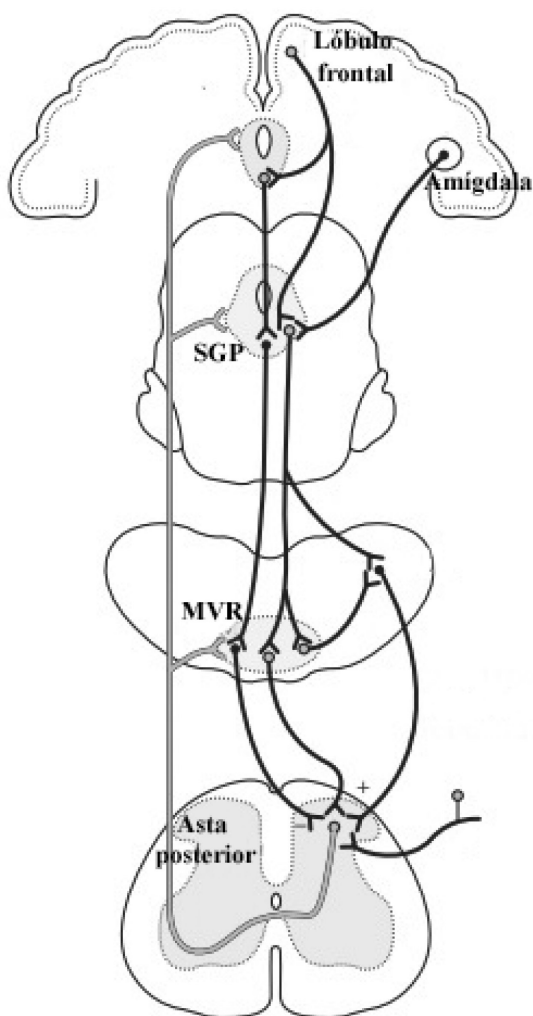


los núcleos mediales e intralaminares (NMI) del tálamo se proyectan hacia la corteza prefrontal (CPF), la corteza cingulada anterior (CCA) y la amígdala, formando parte del *sistema medial del dolor*. Este sistema está relacionado con el procesamiento de la información afectiva y cognitiva de la percepción 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 transmisión 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 transmisión 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 transmisión 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 (Berreco 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 transmisión 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 transmisión 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 transmisión 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 transmisión 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/cm² 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 Rheumatology*. 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 transmiten 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 deleciones. 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, Northern 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.

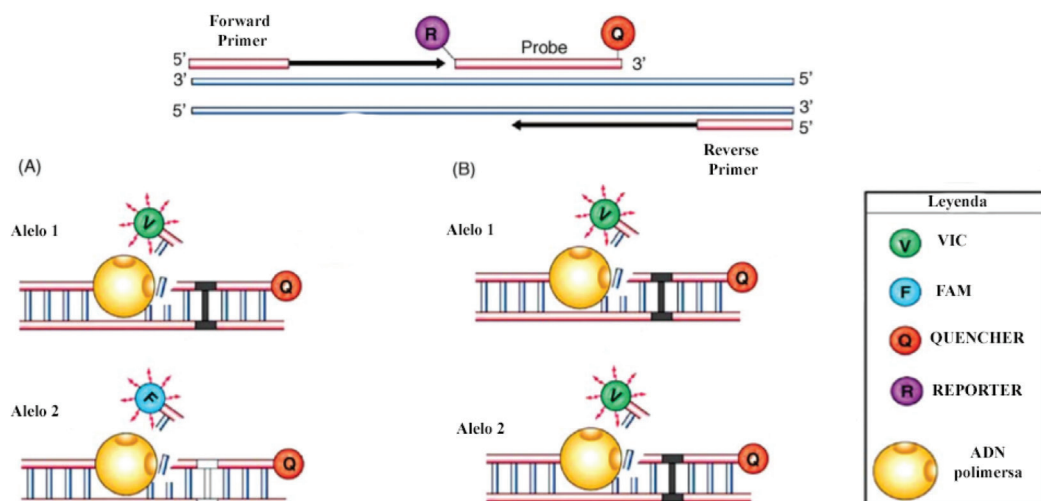
De manera breve, la PCR se puede dividir en 3 etapas (Caminal-Mitjana, 2000; Tamay de Dios et al., 2013) (Figura 1.3):

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 estudiar. 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 una 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-HT_{2A} 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-HT_{2A}, 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 enfermedad (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 (monoaminooxidasa) 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-HTT	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 un 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 heterocigotas y los homocigotas 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 Sensitivity*, 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 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.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Tras lo anteriormente expuesto, la presente Tesis Doctoral tiene como finalidad estudiar la posible influencia de los genotipos del gen de la COMT sobre los síntomas físicos y psicológicos menos explorados en fibromialgia (tales como fatiga y miedo al dolor). Por otro lado, y de forma complementaria, se intentará caracterizar la influencia del gen de la COMT sobre la disfunción cognitiva en pacientes con fibromialgia, centrada fundamentalmente en los procesos de memoria de trabajo. Para ambos objetivos generales, se utilizarán cuestionarios de autoinforme, pruebas neuropsicológicas y medidas de actividad eléctrica cerebral (PER).

2.1. OBJETIVO 1

Comprobar el efecto asociado a los genotipos del polimorfismo Val158Met del gen de la COMT sobre los síntomas clínicos en personas sanas y con fibromialgia, medidos tanto mediante cuestionarios que evalúan síntomas físicos (dolor y fatiga), como síntomas psicológicos (depresión, ansiedad, miedo al dolor, miedo al movimiento y catastrofismo). Además, se estudiará el efecto de los síntomas psicológicos sobre los físicos y su posible relación con los genotipos del gen de la COMT.

2.1.1. Hipótesis 1

Las pacientes con fibromialgia mostrarán, de forma significativa, peores puntuaciones en los cuestionarios clínicos que se asociarán a mayores niveles de dolor, fatiga, ansiedad, depresión, catastrofismo, miedo al movimiento y miedo al dolor.

2.1.2. Hipótesis 2

Se espera encontrar una relación significativa entre la actividad enzimática del polimorfismo Val158Met y la severidad de los síntomas físicos y psicológicos en pacientes con fibromialgia. En concreto, aquellas pacientes que sean portadoras del genotipo Met/Met del gen COMT, experimentarán mayor sintomatología clínica (dolor, fatiga, depresión, ansiedad y miedo al dolor) que el resto de las pacientes con fibromialgia portadoras de otros genotipos (Val/Val y Val/Met).

2.1.3. Hipótesis 3

Se espera que los síntomas psicológicos puedan moderar la relación entre los síntomas físicos (dolor y fatiga) y los genotipos de la COMT en pacientes con fibromialgia. Así, las pacientes que muestren menor actividad de la enzima COMT (genotipo Met/Met), experimentarán mayor impacto funcional, sufriendo mayor dolor y fatiga, en aquellos participantes que presenten síntomas psicológicos más severos.

2.2. OBJETIVO 2

Caracterizar la naturaleza y extensión de la disfunción cognitiva y, específicamente, de las alteraciones de memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia, a través de la aplicación de pruebas neuropsicológicas. Adicionalmente, se analizará la influencia de los genotipos de la COMT sobre el rendimiento en memoria de trabajo a través de las pruebas neuropsicológicas.

2.2.1. Hipótesis 1

Las pacientes diagnosticadas de fibromialgia mostrarán un rendimiento significativamente peor en las pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo que las participantes sanas.

2.2.2. Hipótesis 2

Específicamente, se espera que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val del gen de la COMT muestren un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas que el resto de las pacientes portadoras de genotipos Val/Met y Met/Met. Además, las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val mostrarán peores puntuaciones en las pruebas que las participantes sanas portadoras del mismo genotipo.

2.3. OBJETIVO 3

Como se ha comentado con anterioridad, el gen de la COMT parece tener un efecto modulador de la capacidad de memoria de trabajo, generando cambios electrofisiológicos fundamentalmente en regiones frontales del cuero cabelludo. Por lo tanto, el tercer objetivo de la presente Tesis Doctoral es caracterizar la dinámica espacio-temporal cerebral relacionada con la influencia de la carga de memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia, mediante el

análisis de potenciales evento-relacionados y su relación con los genotipos de la COMT

2.3.1. Hipótesis 1

Se espera que la amplitud de los componentes P3 y P2 se reduzca en toda la muestra a medida que aumenta la carga de memoria de trabajo.

2.3.2. Hipótesis 2

De acuerdo con estudio previos, se espera una reducción de la amplitud de P2 y P3 en pacientes con fibromialgia en comparación con las participantes sanas con independencia de la carga en memoria de trabajo.

2.3.3. Hipótesis 3

Los participantes con el genotipo Val/Val tendrán mayor amplitud del componente P3 y P2 que los portadores del alelo Met, debido a que los primeros tienen una comunicación dopaminérgica más ineficiente y una hiperactivación de regiones frontales.

2.3.4. Hipótesis 4

Tal y como muestran algunos estudios en relación con los genotipos del gen de la COMT y la actividad electrofisiológica en tareas de memoria en participantes sanos y en otras patologías que cursan con alteraciones cognitivas como la esquizofrenia, esperamos encontrar que las pacientes con fibromialgia portadores del genotipo Val/Val tengan una mayor amplitud de los componentes P2 y P3 que las pacientes con otros genotipos, así como, las portadoras del genotipo Val/Val sanas.

PRIMER ESTUDIO

El miedo al dolor modera la relación entre percepción de fatiga y el alelo de metionina del gen de la catecol O- metiltransferasa en pacientes con fibromialgia

3.1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es un trastorno multifactorial, no completamente entendida que se caracteriza principalmente por dolor crónico musculoesquelético y difuso (Wolfe et al., 2010). Múltiples factores, como alteraciones sensoriales en la percepción del dolor (Kosek et al., 1996; López-Solà et al., 2014), disfunciones en el sistema nervioso (Malin & Littlejohn, 2016), estrés (Martínez-Lavin, 2007) y condiciones ambientales (Diatchenko, Nackley, Slade, Fillingim, et al., 2006) muy a menudo están involucrados en el desarrollo de la fibromialgia. Debido a la complejidad de la enfermedad, otras causas etiológicas como los factores genéticos, no deben excluirse de la comprensión de su desarrollo y mantenimiento (Buskila & Sarzi-Puttini, 2006). Evidencia previa relacionada con estudios de agregación familiar ha mostrado que tener un familiar de primer grado afectado por la enfermedad incrementa la posibilidad de desarrollar el síndrome 8,5 veces (Arnold et al., 2004; Buskila et al., 1996, 2007).

El gen de la catecol O-metiltransferasa (COMT) ha sido repetidamente asociado con la percepción y la experiencia de dolor (García-Fructuoso et al., 2006; Martínez-Jauand et al., 2013; Vargas-Alarcón et al., 2007). La enzima relacionada con este gen está funcionalmente involucrada en la degradación de catecolaminas (Lee et al., 2015; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016). El gen de la COMT contiene un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) resultado de una sustitución de guanina por adenina en el codón 158 (el polimorfismo Val158Met). Este cambio da como resultado que el gen que codifica el aminoácido sea metionina (Met) en lugar de valina (Val)(García-Fructuoso et al., 2006).

El polimorfismo Val158Met se ha asociado con una mayor sensibilización central en pacientes con dolor crónico como la fibromialgia (Desmeules et al., 2014; Vossen et al., 2010). Algunos autores han indicado que los pacientes portadores del genotipo Met/Met del gen de la COMT tienen una mayor sensibilidad a los estímulos dolorosos (Barbosa et al., 2012; Martínez-Jauand et al., 2013), junto con un mayor número de puntos sensibles (Cohen et al., 2009). El alelo Met (es decir, los portadores del genotipo Met/Met + Met/Val) se ha asociado con mayores niveles de dopamina en el encéfalo (principalmente - pero no exclusivamente- en la corteza prefrontal), lo que llevaría a una

disminución de la capacidad de respuesta del sistema opioide endógeno a través de la regulación de las encefalinas (J. F. Chen et al., 1993; S. R. George & Kertesz, 1987; Zubieta et al., 2003), favoreciendo un aumento de la percepción del dolor.

Otras investigaciones que utilizaron muestras de controles sanos y participantes con dolor crónico agruparon los genotipos Met/Met y Met/Val (portadores de metionina) en un único grupo para explorar su influencia en diferentes síntomas en comparación con los portadores del genotipo Val/Val (Cargnin et al., 2013; Cohen et al., 2009; Gürsoy et al., 2003; Lee et al., 2015; Sindermann et al., 2018). Esta estrategia se utilizó porque el alelo Met (es decir, los genotipos Met/Met y Met/Val) es responsable de una menor actividad metabólica de la enzima COMT, mientras que el genotipo Val/Val genera una enzima totalmente activa (D. J. Park y Lee, 2017). En este sentido, se ha postulado que las personas portadoras de los genotipos Met/Met o Met/Val son menos capaces de tolerar el dolor que las portadoras del genotipo Val/Val debido a un menor nivel innato de beta-endorfinas (Berthele et al., 2005).

Además del dolor, la sensación persistente de fatiga suele ser uno de los síntomas más prevalentes en esta enfermedad crónica (Walitt et al., 2011; Wolfe et al., 1997), hasta el punto de que los pacientes la perciben como uno de los síntomas más perturbadores para las actividades de la vida diaria (Arnold et al., 2008). La fatiga puede experimentarse en la fibromialgia como una condición física, emocional o cognitiva (Humphrey et al., 2010). Debido a su estrecha relación con la percepción del dolor (se ha observado que comparten mecanismos fisiológicos comunes), la fatiga parece contribuir a la amplificación de las sensaciones de dolor (Vincent et al., 2013). Por otro lado, la fatiga también se ha asociado con el malestar, la depresión, la ansiedad o los pensamientos catastrofistas, que suelen afectar a quienes padecen fibromialgia (Desmeules et al., 2014; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Hassett et al., 2000).

A pesar de la gran cantidad de evidencia científica sobre la sintomatología de la fibromialgia, no se ha explorado la fatiga en relación con el gen de la COMT en este síndrome. Sin embargo, algunos autores han encontrado una relación entre el alelo Met de la COMT (es decir, menor actividad de la enzima COMT) y el riesgo de padecer el síndrome de fatiga crónica (Goertzel et al., 2006; Löbel et al., 2015), una enfermedad que comparte algunos mecanismos etiológicos con la fibromialgia (Martínez-Martínez et al., 2014). Además, otros autores han informado de que, en supervivientes de cáncer de mama, las pacientes portadoras del genotipo Met/Met mostraban tanto mayores niveles de fatiga como de percepción del dolor (Fernández-de-las-Peñas, Fernández-Lao, et al., 2012).

Asimismo, los polimorfismos del gen de la COMT, concretamente el polimorfismo Val158Met, también se han relacionado con la sintomatología psicológica en la fibromialgia (Desmeules et al., 2012; Finan et al., 2011; Gürsoy et al., 2003; Martínez-Jauand et al., 2013; Vargas-Alarcón et al., 2007). La depresión, la ansiedad o el catastrofismo ante el dolor, que se han asociado con este síndrome, también contribuyen de forma importante a la intensificación del dolor y al malestar (Desmeules et al., 2014; Fernández-de-las-Peñas, Fernández-Lao, et al., 2012; Hassett et al., 2000). Varias investigaciones han mostrado una clara relación entre el genotipo Met/Met y una mayor gravedad de la depresión y la sintomatología ansiosa (Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Martínez-Jauand et al., 2013). Además, también se ha argumentado que la presencia de altos niveles de catastrofismo ante el dolor, junto con una actividad enzimática COMT reducida, podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo del dolor crónico (S. Z. George et al., 2008). Otras investigaciones han confirmado la relación entre el polimorfismo de la COMT y el catastrofismo ante dolor en pacientes con fibromialgia (Finan et al., 2011). De hecho, estos autores informaron de que los pacientes portadores del genotipo Met/Met informaron de más quejas de dolor cuando el catastrofismo ante el dolor estaba aumentado. El mecanismo neurobiológico por el que los síntomas afectivos pueden influir en la relación entre el gen de la COMT y el dolor aún no está claro. Sin embargo, como consecuencia de ser portador del genotipo Met/Met del gen de la COMT, se ha planteado la hipótesis de que la influencia de la dopamina potencia la respuesta de la amígdala (Smolka et al., 2005). Así, en participantes sanos, los portadores del genotipo Met/Met mostraron una mayor activación límbica ante estímulos negativos que los portadores de otros genotipos (Drabant et al., 2006; Smolka et al., 2005).

La falta de estudios que investiguen la relación entre los genotipos de la COMT, la fatiga y los factores afectivos hace necesario explorar las posibles conexiones entre ellos. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio de casos y controles fue examinar las diferencias en el dolor y la fatiga, así como otras variables psicológicas, en pacientes con fibromialgia asociados al gen de la COMT. Más interesante aún, exploraremos cómo diferentes síntomas afectivos y cognitivos podrían moderar la relación entre genotipos específicos del gen de la COMT y la fatiga y el dolor autoinformados en pacientes con fibromialgia. Basándonos en estudios anteriores, esperaríamos encontrar una relación entre la actividad enzimática del polimorfismo Val158Met y la gravedad del dolor y la fatiga autoinformados en la fibromialgia, en la que los síntomas afectivos y cognitivos actuarían como factores moderadores. Así, los pacientes que presentan la menor actividad de la COMT (es decir, los portadores del alelo Met) experimentarían una mayor severidad del dolor y la fatiga en función del empeoramiento de su sintomatología psicológica.

3.2. MATERIALES Y MÉTODO

3.2.1. Participantes

Ciento ocho mujeres diagnosticadas de fibromialgia y setenta y siete participantes controles sanas participaron en el estudio. Las pacientes cumplían los criterios diagnósticos de fibromialgia establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 2010 (Wolfe et al., 2010). Diferentes reumatólogos de la Comunidad de Madrid (España) realizaron el diagnóstico de fibromialgia. Las pacientes fueron reclutadas de la Asociación de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica (AFINSYFACRO) y de la Asociación de Fibromialgia de Pinto (AFAP). Las participantes controles sanas fueron reclutadas mediante un anuncio por correo electrónico y anuncios públicos ubicados dentro de la Universidad Rey Juan Carlos.

La mayoría de las pacientes con fibromialgia tomaban analgésicos o antiinflamatorios en el momento del experimento. Las pacientes que tomaban otros medicamentos (benzodiacepinas y antidepresivos) seguían haciéndolo por cuestiones éticas y médicas. Las participantes sanas no sufrían ninguna condición de dolor crónico. Las participantes de ambos grupos debían ser mujeres de ascendencia europea. Los criterios de exclusión fueron: tener enfermedades neurológicas o trastornos que deteriorasen las funciones cognitivas, psicosis y el abuso/dependencia de sustancias. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos y siguió todos los requisitos éticos de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes.

3.2.2. Procedimiento

Los datos de toda la muestra se recogieron entre 2011 y 2015 en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos (Madrid, España). Se recogieron características sociodemográficas, junto con datos sobre el consumo de fármacos, antecedentes médicos/psicológicos, hábitos de salud y una muestra de saliva de todos los participantes. Una vez en el laboratorio, las participantes también completaron una escala visual analógica (EVA) para el dolor y la fatiga en la semana anterior que iba de 0 (ningún dolor/fatiga) a 10 (el peor dolor/fatiga imaginable). Posteriormente, se administraron a los participantes algunos cuestionarios de autoinforme para la evaluación de las variables psicológicas. Los pacientes con fibromialgia completaron el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ) (Burckhardt et al., 1991), un cuestionario específico que evalúa el estado de salud y funcional actual. Posteriormente, las participantes sanas y las participantes con fibromialgia completaron el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck et al., 1961) y el Inventario de

Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger et al., 1982), para medir los síntomas depresivos y de ansiedad estadorasgo, respectivamente. También se completó la Escala de Catastrofismo ante el Dolor (PCS) (Sullivan et al., 1995). La PCS evalúa los pensamientos catastróficos en situaciones relacionadas con el dolor. También se utilizó la Escala de Tampa para la Kinesiofobia (TSK) (Gómez-Pérez et al., 2011). Se trata de un instrumento para medir el miedo al movimiento o a las lesiones durante las actividades de la vida cotidiana. Por último, los participantes completaron el Cuestionario de Miedo al Dolor (FPQ-III) (McNeil y Rainwater, 1998). Esta escala consta de tres subescalas: dolor severo, dolor menor y dolor médico/clínico. La cumplimentación de estos formularios llevó aproximadamente entre 30 y 45 minutos.

3.2.3. Genotipado de la COMT

Las muestras de saliva se recogieron en tubos de recogida según procedimientos estandarizados. Se pidió a las participantes que no comieran, bebieran o masticaran chicle durante una hora antes de la recogida de muestras. Inmediatamente después de la recogida, las muestras se almacenaron a -20°C hasta su análisis. El ADN genómico se extrajo de 5 ml de saliva utilizando un kit REALPURE Saliva RBMEG06 (Durviz, Valencia, España) según el protocolo del fabricante. El ADN resultante se diluyó a 100–1000 ng/μl, utilizando tampón 1xTris-EDTA (TE) (Sigma-Aldrich, Dorset, Reino Unido) y se evaluó su pureza y concentración utilizando un espectrofotómetro NanoDrop™ ND1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido). Los polimorfismos de la COMT se genotiparon mediante un análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real utilizando sondas TaqMan® prediseñados

para polimorfismos rs4680 (Thermo Fisher Scientific Inc, Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido). Las sondas TaqMan® utilizan la química de la nucleasa TaqMan® 5' para amplificar y detectar polimorfismos específicos en muestras de ADN genómico purificado. Cada ensayo permite el genotipado de individuos para un polimorfismo nucleótido simple (SNP). Cada ensayo de genotipado TaqMan® SNP contiene (A) cebadores forward y reverse específicos de la secuencia para amplificar la secuencia polimórfica de interés y (B) dos sondas TaqMan® minor groove binder (MGB) con quenchers no fluorescentes (NFQ): una sonda marcada con VIC™ para detectar la secuencia del alelo 1 y una sonda marcada con FAM™ para detectar la secuencia del alelo 2. La amplificación se realizó con un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido) en la Unidad de Genómica del Centro de Apoyo Tecnológico (CAT) de la Universidad Rey Juan Carlos. Todos los genotipos se determinaron por duplicado.

3.2.4. Análisis estadísticos

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2) para evaluar la distribución de los genotipos entre las pacientes y las participantes controles para comprobar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). El equilibrio de Hardy-Weinberg determina qué frecuencias deben observarse en la población para cada genotipo en función de las frecuencias de los alelos (Inieta et al., 2005).

Posteriormente, se comprobaron los efectos de los genotipos de la COMT en la sintomatología de la fibromialgia en dos pasos. En primer lugar, se examinó la posible relación entre los diferentes genotipos de la COMT y los síntomas clínicos más característicos de la fibromialgia en comparación con las participantes sanas. Para ello, se realizaron ANOVAs de dos vías, en los que las puntuaciones en los cuestionarios autoinformados se consideraron variables dependientes y los genotipos del gen de la COMT (tres niveles: Met/Met, Val/Val y Met/Val) y el grupo (dos niveles: pacientes con fibromialgia y participantes sanos) se consideraron factores. En todos los casos, se realizaron comparaciones post-hoc para determinar la significación de los contrastes por pares mediante el procedimiento de Bonferroni.

Como se ha mencionado, el dolor y la fatiga están muy relacionados, y esta asociación se exploró de dos maneras. En primer lugar, a nivel exploratorio, se determinaron las correlaciones de Pearson (r). En segundo lugar, para comprobar si los efectos sobre la fatiga autoinformada se debían estrictamente a los genotipos de la COMT y no estaban influidos por las puntuaciones de dolor autoinformadas, se realizaron una serie de ANCOVAs con el objetivo de neutralizar su posible efecto sobre los resultados estadísticos. Los tamaños del efecto se calcularon mediante el método de eta-cuadrado parcial (η_p^2).

El segundo paso tenía como objetivo explorar los posibles efectos moderadores de los síntomas psicológicos (depresión, ansiedad, miedo al movimiento, catastrofismo del dolor y miedo al dolor) en la relación entre los genotipos de la COMT y la percepción del dolor y fatiga autoinformada en pacientes con fibromialgia. Para ello, realizamos una serie de análisis de regresión múltiple. Se realizó una regresión de las variables criterio sobre las variables predictoras y, a continuación, se introdujo en la ecuación el término de interacción (genotipo x BDI, genotipo x STAI, genotipo x TSK, genotipo x FPQ-III, genotipo x PCS) para comprobar la significación del coeficiente de regresión.

Por último, el posible efecto de la medicación sobre los síntomas clínicos (es decir, dolor, fatiga, depresión, ansiedad, miedo al dolor, miedo al movimiento y catastrofismo ante el dolor) dentro del grupo de fibromialgia se comprobó mediante un ANOVA de una vía, incluyendo a los pacientes que utilizaban y no utilizaban determinadas medicaciones, como ya se había hecho anteriormente (Ferrera et al., 2020; Peláez et al., 2019). Estos análisis de control se realizaron

incluyendo analgésicos, benzodiacepinas y antidepresivos como factores. Los tamaños del efecto se calcularon mediante el método de eta-cuadrado parcial (η^2_p). También se calculó la potencia estadística post-hoc de dos maneras. Mientras que la potencia observada para los ANOVAs se calculó con SPSS, la potencia post-hoc de los análisis de moderación se estimó con G*Power (Faul et al., 2007). Se utilizó un nivel de significación de 0.05 (dos colas) para todos los análisis estadísticos. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS (v.22.0; SPSS Inc., Chicago; IL, USA).

3.3. RESULTADOS

3.3.1. Frecuencias de los genotipos de la COMT

Como se explicó anteriormente, se utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2) para evaluar la distribución de los genotipos entre los pacientes y los participantes sanos para comprobar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). En la Tabla 3.1 se pueden observar los datos estadísticos relativos a las distribuciones de genotipos y frecuencias alélicas del gen de la COMT considerando por separado cada grupo de participantes. La distribución de frecuencias del polimorfismo Val158Met cumplió el HWE para las participantes sanas ($\chi^2 = 1.065$; $p = 0.301$) y las pacientes ($\chi^2 = 0.040$; $p = 0.840$).

Tabla 3.1. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen COMT en los pacientes con fibromialgia y en los participantes sanos de control.

Genotipos	Frecuencia de genotipos n (%)		p-valor	Frecuencia de alelos		
	Sanos (n=77)	Fibromialgia (n=108)		Sanos (n=77)	Fibromialgia (n=108)	
Val/Val	16 (20.8)	25 (23.1)	0.703	Val	0.487	0.486
Met/Val	43 (55.8)	55 (50.9)	0.509	Met	0.513	0.514
Met/Met	18 (23.4)	28 (25.9)	0.689			

3.3.2. Análisis de los datos demográficos, clínicos y psicológicos

Todas las participantes tenían entre 35 y 67 años de edad. Aunque se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad ($F_{(1,183)} = 7.01$; $p = 0.008$), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad entre los tres genotipos diferentes del gen de la COMT para las pacientes con fibromialgia ($F_{(2,105)} = 0.254$, $p = 0.776$) ni para el grupo de sanas ($F_{(2,74)} = 1.982$, $p = 0.158$).

Por otra parte, los ANOVAs mostraron un efecto principal del grupo, donde las participantes con fibromialgia mostraron puntuaciones significativamente más altas que las sanas en la mayoría de los síntomas psicológicos, como la depresión, la ansiedad estado, la ansiedad rasgo y el miedo al movimiento. Además, el PCS total y sus tres subescalas (PCS rumiación, PCS magnificación y PCS desesperanza) también alcanzaron un mayor grado de gravedad en las pacientes con fibromialgia. Como era de esperar, la percepción del dolor y la percepción de la fatiga (medida por la EVA) también fueron significativamente mayores en los individuos con fibromialgia que en las participantes sanas. No hubo diferencias significativas en el miedo al dolor total ni en ninguna de sus subescalas (severo, menor o médico). Además, el consumo de fármacos por parte de las pacientes fue mayor que el de las participantes pertenecientes al grupo de sanas. Un resumen de estos datos estadísticos puede verse en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Medias y desviaciones estándar de la edad, nivel de ansiedad, depresión, catastrofismo, miedo al dolor, miedo al movimiento, dolor y fatiga. También se incluye información sobre el porcentaje de participantes (controles sanos y pacientes) que tomaban fármacos.

Variables	SANOS	Fibromialgia	p-valor
Edad	48.15 (9.39)	51.86 (9.23)	0.008
Medicación			
Antidepresivos (%)	0	33.3	0.0001
Benzodiacepinas (%)	1.3	33.3	0.0001
Analgésicos (%)	2.6	61.1	0.0001
Otros (%)	16.9	46.3	0.0001
STAI Estado	24.12 (21.23)	53.76 (26.52)	0.0001
STAI Rasgo	30.45 (25.46)	68.56 (28.27)	0.0001
BDI	6.79 (7.33)	26.38 (15.46)	0.0001
PCS Total	29.43 (25.79)	51.12 (27.55)	0.0001
PCS Rumiación	32.89 (28.89)	44.69 (28.11)	0.001
PCS Magnificación	39.45 (24.29)	55.00 (27.39)	0.0001
PCS Desesperanza	31.26 (25.12)	54.98 (27.50)	0.0001

FPQ-III Total	73.59 (21.99)	74.17 (21.10)	0.401
FPQ-III Severo	30.96 (10.63)	32.08 (9.88)	0.236
FPQ-III Menor	19.89 (8.19)	19.61 (6.35)	0.654
FPQ-III Médico	22.68 (6.47)	22.42 (7.36)	0.687
TSK	27.27 (12.02)	40.87 (7.66)	0.0001
EVA Dolor	0.55 (1.17)	6.18 (2.38)	0.0001
EVA Fatiga	0.94 (1.52)	5.33 (2.73)	0.0001
FIQ	-	55.93 (22.58)	-

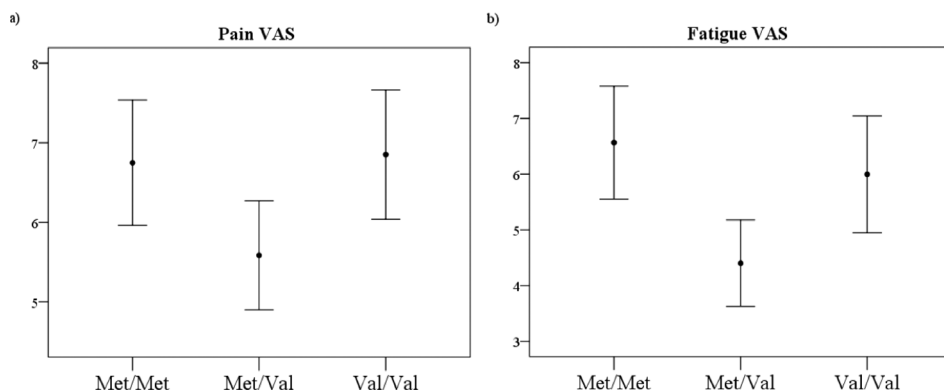
3.3.3. Efecto interacción de los genotipos del gen de la COMT y del grupo de participantes sobre las variables clínicas

Además, los ANOVAs realizados para investigar los posibles efectos de interacción entre el grupo y los genotipos de la COMT (es decir, Met/Met, Met/Val y Val/Val) arrojaron significación estadística para la fatiga ($F_{(2,152)} = 5.975$; $p = 0.003$, $\eta^2_p = 0.073$). La potencia observada para el efecto de interacción entre la COMT y el grupo para la fatiga produjo una alta potencia estadística ($1-\beta = 0.87$). Los análisis post-hoc mostraron diferencias sólo dentro del grupo de fibromialgia. Las pacientes portadoras de los genotipos Met/Met ($M = 6.56$, $SD = 2.37$) y Val/Val ($M = 5.99$, $SD = 2.62$) informaron de niveles de fatiga significativamente más altos que el subgrupo portador del genotipo heterocigoto (genotipo Met/Val: $M = 4.4$, $SD = 2.65$) (véase la Fig. 3.1), pero inesperadamente, no se encontraron diferencias significativas en la comparación post-hoc entre los portadores Met/Met y Val/Val ($p > 0.05$). Aunque se identificó una tendencia para la interacción entre el grupo y los genotipos COMT para la percepción del dolor, pero no alcanzó significación estadística ($F_{(2,175)} = 2.504$; $p = 0.085$, $\eta^2_p = 0.028$). A diferencia de otros estudios, no se encontraron diferencias significativas entre los genotipos Met/Met y Val/Val del gen COMT en la fibromialgia. No se encontraron otras diferencias significativas para el resto de las interacciones entre los genotipos de la COMT y el grupo (véase la Tabla 3.3 para los detalles estadísticos completos). Por último, en estos análisis no se observaron efectos principales de los genotipos de la COMT sobre ninguna de las variables clínicas en ninguno de los grupos.

Tabla 3.3. Puntuaciones medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de las medidas clínicas. Los datos están separados por grupo (fibromialgia y control sano) y genotipos (Val/Val, Met/Val y Met/Met). También se incluyeron los valores p para los efectos de interacción entre COMT x Grupo.

	COMT						p-value
	Fibromyalgia			Healthy Control			
	Met/Met	Met/Val	Val/Val	Met/Met	Met/Val	Val/Val	
STAI Estado	50.84 (27.24)	54.54 (27.42)	54.85 (24.77)	29.94 (26.01)	21.07 (18.30)	25.81 (22.56)	0.386
STAI Rasgo	74.28 (20.90)	64.96 (31.35)	70.53 (27.55)	33.94 (26.68)	29.34 (25.06)	29.50 (26.47)	0.824
BDI	25.44 (15.41)	25.05 (14.49)	29.85 (17.29)	9.11 (10.48)	6.41 (6.25)	5.18 (5.35)	0.299
PCS Total	59.45 (23.08)	47.02 (28.83)	51.62 (27.90)	31.37 (23.33)	29.34 (26.54)	27.30 (28.41)	0.591
PCS	48.31 (29.11)	42.95 (28.01)	44.81 (28.27)	32.87 (22.27)	33.51 (30.72)	31.23 (31.24)	0.851
Rumiación							
PCS	60.50 (25.03)	48.33 (29.24)	62.37 (23.53)	43.25 (20.85)	39.05 (24.54)	35.84 (28.55)	0.252
Magnificación							
PCS	67.31 (23.66)	49.83 (27.23)	54.11 (28.65)	33.93 (24.44)	30.40 (25.72)	30.30 (26.07)	0.413
Desesperanza							
FPQ-III Total	79.09 (22.73)	69.08 (21.69)	79.38 (16.66)	78.43 (22.71)	73.18 (21.47)	66.80 (22.83)	0.201
FPQ-III Severo	33.66 (10.07)	30.38 (10.85)	33.88 (7.36)	30.68 (10.57)	31.53 (10.78)	29.60 (11.22)	0.383
FPQ-III Menor	21.61 (7.29)	17.87 (5.96)	21.15 (5.54)	22.06 (9.58)	19.75 (7.70)	16.90 (7.01)	0.136
FPQ-III Médico	23.80 (7.88)	20.74 (7.17)	24.34 (6.81)	25.50 (6.97)	21.93 (5.79)	20.30 (6.39)	0.171
TSK	40.73 (6.86)	41.09 (7.85)	40.61 (8.18)	30.8 (8.57)	28.20 (12.40)	20.88 (13.03)	0.137
EVA Dolor	6.74 (1.96)	5.58 (2.54)	6.85 (2.15)	0.70 (1.35)	0.58 (1.16)	0.33 (1.01)	0.085
EVA Fatiga	6.56 (2.37)	4.40 (2.65)	5.99 (2.62)	0.55 (1.03)	1.20 (1.73)	0.77 (1.46)	0.003

Figura 3.1. Media y error estándar de (A) EVA de dolor y (B) EVA de fatiga en pacientes con fibromialgia.



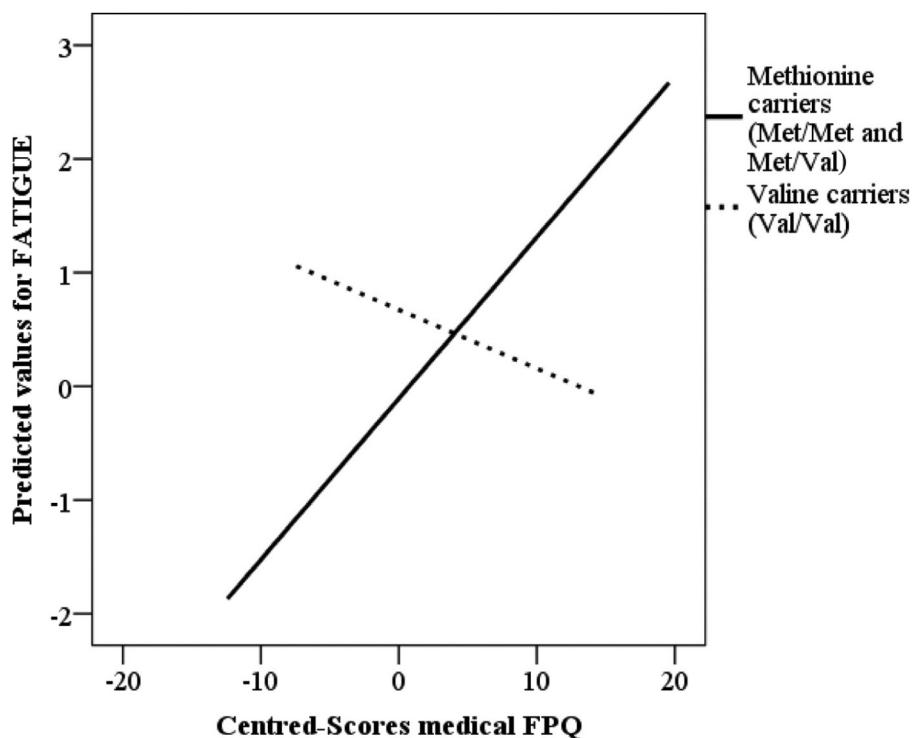
Como se explica en la sección de análisis estadísticos, exploramos la relación entre el dolor autoinformado y la fatiga en términos de correlaciones de Pearson. El dolor autoinformado estaba positivamente correlacionado con la fatiga autoinformada ($r = 0.781$, $p = 0.001$). Por lo tanto, cuanto mayor era la puntuación de la fatiga autoinformada, mayor era la puntuación del dolor autoinformado. Posteriormente, se realizaron una serie de ANCOVAs incluyendo el dolor autoinformado como covariable. Los análisis revelaron que las diferencias mostradas en la fatiga autoinformada por la interacción entre los genotipos de la COMT y el grupo eran independientes del dolor autoinformado. En otras palabras, el efecto del genotipo del gen de la COMT y la interacción con el grupo sobre la fatiga autoinformada seguía siendo significativo tras controlar la puntuación del dolor autoinformado ($F_{(2,151)} = 3.590$, $p = 0.030$, $\eta^2_p = 0.045$).

Para comprobar si los efectos se debían estrictamente a los genotipos y no estaban influidos por la diferencia de edad entre los grupos, se realizaron una serie de ANCOVAs. La posible influencia de la edad se neutralizó introduciéndola como covariable. Los ANCOVAs revelaron que la influencia de los genotipos de la COMT en los resultados clínicos era independiente de la edad (tanto para las pacientes con fibromialgia como para las participantes en la sanas). En concreto, el efecto de interacción entre el grupo y el gen COMT para la fatiga siguió siendo significativo ($F_{(2,151)} = 6.44$; $p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.079$), además de mantener una tendencia a la significación para el dolor ($F_{(2,174)} = 2.629$; $p = 0.075$, $\eta^2_p = 0.029$). No se encontró ninguna otra diferencia significativa para el resto de los contrastes estadísticos.

3.3.4. Análisis de moderación

Para explorar el posible papel moderador de la sintomatología psicológica en la relación entre los tres genotipos del polimorfismo COMT Val158Met y el dolor o la fatiga, se realizaron análisis de regresión múltiple moderados. Mientras que el genotipo de la COMT se introdujo como variable independiente, las puntuaciones psicológicas se establecieron como variables moderadoras. El dolor y la fatiga autoinformado se consideraron variables dependientes. Los resultados no mostraron efectos de moderación para ninguna de las variables probadas, ni para el dolor autoinformado ni para la fatiga autoinformada ($p > 0.05$). Posteriormente, se llevó a cabo otro análisis de moderación complementario, agrupando a los portadores de metionina (es decir, Met/Met + Met/Val) en un único grupo y comparándolos con los participantes homocigotos de valina (es decir, portadores de Val/Val), como se ha hecho repetidamente en varios estudios anteriores (Cargnin et al., 2013; Cohen et al., 2009; Gürsoy et al., 2003; Lee et al., 2015; Sindermann et al., 2018). Se encontró un efecto

Figura 3.2. El miedo médico al dolor y su relación con el gen COMT y las puntuaciones de fatiga.



de interacción significativo entre los genotipos de la COMT y el miedo al dolor médico para la fatiga autoinformada ($\beta = -0.250$; $p = 0.031$). Los análisis realizados mediante G*Power para los efectos de los análisis de moderación entre la COMT y la fatiga autoinformada moderada por el nivel de miedo al dolor mostraron una alta potencia estadística ($1-\beta = 0.99$). Además, se estimó la ecuación de regresión de la fatiga para cada grupo y mostró que los pacientes portadores de los alelos Met y que puntuaban más alto en el miedo al dolor médico informaban de mayores niveles de fatiga ($\beta = 0.4$; $p = 0.001$), como se había hipotetizado (véase la Tabla 4). Sin embargo, para los participantes portadores de Val/Val, el miedo al dolor médico no predijo las diferencias en la fatiga ($\beta = -0.134$; $p = 0.531$) para este grupo (véase la Fig. 3.2).

Por último, el análisis realizado para examinar los posibles moderadores psicológicos en la relación entre el gen COMT y la percepción del dolor también sugirió una implicación significativa del miedo al dolor médico ($\beta = -0.227$; $p = 0.059$) de forma que los portadores de Met que mostraban mayores niveles de miedo al dolor médico experimentaban una percepción del dolor más intensa ($\beta = 0.271$; $p = 0.025$). Sin embargo, en los participantes portadores de Val/Val, el miedo al dolor médico no predijo las diferencias en la percepción del dolor ($\beta = -0.193$; $p = 0.344$). En este caso, los efectos de los análisis de moderación entre la COMT y el dolor, moderados por los niveles de miedo al dolor, también mostraron una alta potencia estadística ($1-\beta = 0.99$). Para el resto de las interacciones, los coeficientes de regresión no fueron significativos (véase la Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Resultados del análisis de regresión múltiple para el término de interacción (COMT x FPQ-III médico) para la fatiga y el dolor en pacientes con fibromialgia.

Variable dependiente	Step	Predictores	Coefficientes estandarizados	t	R ²	ΔR^2	p
Fatiga							
	1	COMT	0.103	1.007	0.094	0.094	0.317
		FPQ-III médico	0.276	2.697			0.008
	2	COMT	0.130	1.288	0.142	0.048	0.201
		FPQ-III médico	0.392	3.462			0.001
		COMT x FPQ-III médico	-0.250	-2.199			0.031
Dolor							
	1	COMT	0.107	1.032	0.046	0.046	0.305
		FPQ-III médico	0.168	1.622			0.108
	2	COMT	0.143	1.378	0.083	0.037	0.172
		FPQ-III médico	0.277	2.367			0.020
		COMT x FPQ-III médico	-0.227	-1.911			0.059

3.3.5. Efectos de la medicación sobre los síntomas clínicos en pacientes con fibromialgia

La tabla 3.5 resume los datos clínicos de los pacientes según los distintos tipos de medicación tomada (es decir, analgésicos, benzodiacepinas y anti-depresivos). Los ANOVAs no revelaron ningún efecto significativo en la sintomatología clínica relacionada con la toma de medicamentos (todos los valores p eran superiores a 0.1), lo que indica que la gravedad del dolor, la fatiga o los síntomas psicológicos eran similares entre los pacientes con fibromialgia que tomaban medicamentos y los que no.

Table 3.5. Valores P asociados a los efectos de la medicación (analgésicos, benzodiacepinas y antidepresivos) sobre las medidas clínicas (dolor, fatiga, ansiedad, depresión, catastrofismo, impacto de la fibromialgia, miedo al dolor y miedo al movimiento) dentro del grupo de fibromialgia.

Variables clínicas	Medicación		
	Analgésicos	Benzodiacepinas	Antidepresivos
EVA dolor	0.220	0.619	0.672
EVA Fatiga	0.152	0.288	0.450
STAI Estado	0.547	0.323	0.282
STAI Rasgo	0.190	0.889	0.373
BDI	0.803	0.137	0.179
PCS Total	0.875	0.907	0.953
PCS Rumiación	0.579	0.700	0.919
PCS Magnificación	0.658	0.485	0.974
PCS Desesperanza	0.652	0.485	0.711
FPQ-III Total	0.878	0.720	0.617
FPQ-III Severo	0.928	0.546	0.743
FPQ-III Menor	0.481	0.469	0.484
FPQ-III Médico	0.847	0.288	0.963
TSK	0.920	0.563	0.327
FIQ	0.086	0.181	0.175

3.4. DISCUSIÓN

Los presentes resultados indican que los diferentes genotipos del polimorfismo Val158Met del gen de la COMT podrían contribuir a las diferencias individuales relacionadas con los síntomas de fatiga en el síndrome de la fibromialgia. Hasta donde sabemos, nuestros resultados son los primeros en mostrar que las pacientes portadoras del genotipo Met/Met (es decir, baja actividad de la COMT) presentaron niveles significativamente más altos de fatiga autoinformada que las portadoras heterocigotas. Además, los portadores del genotipo Met/Met también informaron de niveles más altos de fatiga autoinformada que las homocigotas de valina, pero, inesperadamente, estas diferencias no fueron significativas. Más interesante es el hallazgo que muestra el papel de algunos síntomas psicológicos (es decir, el miedo al dolor médico) en la moderación de la relación entre los genotipos del gen de la COMT y la fatiga autoinformada. En efecto, los pacientes con fibromialgia portadores del alelo metionina y con puntuaciones más altas de miedo al dolor médico informaron de una sensación de fatiga más intensa que los pacientes portadores del genotipo Val/Val del gen COMT. La novedad de estos resultados merece una interpretación cuidadosa.

Como se ha mencionado, nuestros resultados indicaron que las pacientes portadoras del genotipo Met/Met del gen de la COMT mostraban una fatiga autoinformada significativamente mayor que las portadoras del genotipo Met/Val, pero no significativamente mayor, que las portadoras homocigotas de valina. La falta de pruebas empíricas disponibles que relacionen la fatiga autoinformada y los genotipos de la COMT en la fibromialgia hace difícil ofrecer una explicación directa de estos resultados. No obstante, los presentes datos están en consonancia con varios estudios previos que muestran una relación entre la COMT y la fatiga autoinformada en otras patologías (por ejemplo, el cáncer de mama) y en participantes sanos (Eshragh et al, 2017; Fernández-de-las-Peñas, Cantarero- Villanueva, et al., 2012; Fernández-de-las-Peñas, Fernández-Lao, et al., 2012; Malyuchenko et al., 2010), apoyando la idea de que el gen COMT puede influir en la percepción de la fatiga. Más concretamente, los portadores del genotipo Met/Met informaron de un aumento de los niveles de fatiga (Fernández-de-las-Peñas, Fernández-Lao, et al., 2012). Este hecho puede tener varias interpretaciones complementarias y no excluyentes. Algunos autores han explicado que una reducción de la actividad enzimática de la COMT (es decir, el genotipo Met/Met) conlleva una reducción de la respuesta de los receptores opioides endógenos (Zubieta et al., 2003), lo que, a su vez, aumenta la sensibilidad al dolor. Este mecanismo podría explicar el aumento de la percepción de la fatiga como consecuencia de los mecanismos fisiopatológicos comunes que comparten el dolor y la fatiga (Vincent et al., 2013). Por otra parte, los modelos animales han demostrado que una baja actividad de la COMT podría conducir a un aumento de las citoquinas (Nackley

et al., 2007). Este hecho podría contribuir al aumento de la percepción de la fatiga en los portadores del genotipo Met/Met, ya que las citocinas podrían provocar una hiperexcitabilidad en la transmisión del dolor y una liberación exagerada de aminoácidos excitatorios y de sustancia P (Bower, 2007). Curiosamente, se ha observado un aumento de las concentraciones de citoquinas (es decir, IL-1RA, IL-6 e IL-8) en pacientes con fibromialgia (Rodríguez-Pinto et al., 2014). Así, tanto el aumento de las citoquinas como la reducción de la actividad de los receptores opioides endógenos podrían considerarse explicaciones plausibles para apoyar el papel que desempeña la COMT (genotipo Met/Met) en la gravedad de los síntomas de fatiga en la fibromialgia. Sin embargo, es necesario seguir investigando para determinar con precisión los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta relación.

Algunos de nuestros resultados contrastan con hallazgos anteriores. Observamos que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Met/Val informaron de menos fatiga que las pacientes homocigotas de valina. Estudios anteriores han indicado que los pacientes con alelos de metionina (es decir, Met/Met y Met/Val) se caracterizan por una mayor gravedad de los síntomas (Desmeules et al., 2014; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; García-Fructuoso et al., 2006). Para solventar estas inconsistencias, algunos datos han sugerido que los efectos del polimorfismo del gen de la COMT sobre el dolor clínico crónico son altamente dependientes de las consecuencias derivadas de la propia patología (Tammimaki & Mannisto, 2012), como la comorbilidad psiquiátrica o el funcionamiento físico. En cualquier caso, es importante tener en cuenta que la comunicación neuronal no sólo depende de la cantidad de neurotransmisor presente en la hendidura sináptica. También depende de los genes relacionados con la recaptación o el transporte de estos neurotransmisores que influyen en la transmisión sináptica. Por lo tanto, los análisis de otros genes relacionados con la recaptación y el transporte de catecolaminas o los haplotipos (que pueden tener un mayor efecto sobre la función del gen que las variaciones no sinónimas (Nackley et al., 2006)) podrían arrojar luz sobre las inconsistencias encontradas en nuestra investigación con respecto a otras investigaciones.

Como se menciona en la sección de Resultados, nuestros datos indican que las pacientes con fibromialgia obtuvieron peores puntuaciones que las participantes sanas en la mayoría de los cuestionarios psicológicos y las medidas de dolor y fatiga autoinformadas, excepto en los resultados de miedo al dolor. Estos resultados están en concordancia con investigaciones previas que muestran altos niveles de depresión, ansiedad o dolor, entre otros síntomas en pacientes con fibromialgia (Barbosa et al., 2012; Desmeules et al., 2014; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Gürsoy et al., 2003; Martínez-Jauand et al., 2013).

Teniendo en cuenta esto, la pregunta que surge es si los síntomas psicológicos, la fatiga o los resultados del dolor y la COMT tienen alguna relación entre

sí. En concreto, intentamos analizar si la sintomatología psicológica (es decir, la depresión, la ansiedad, el catastrofismo ante el dolor, el miedo al dolor o el miedo al movimiento) podría tener un efecto moderador sobre la fatiga o el dolor autoinformados en los pacientes genéticamente predispuestos. Encontramos que aquellas pacientes cuyo genotipo se asociaba con una menor actividad enzimática de la COMT (es decir, combinando en un único grupo a los portadores de Met: los genotipos Met/Met y Met/Val) y con mayores niveles de miedo médico al dolor, presentaban la mayor fatiga autoinformada. Por el contrario, este efecto no se encontró en las pacientes portadoras del genotipo Val/Val (asociado a una mayor actividad enzimática). En esta línea, varias investigaciones han encontrado que los factores afectivos y cognitivos pueden influir en la percepción de la fatiga tanto en la fibromialgia (Finan & Zautra, 2010) como en el síndrome de fatiga crónica (Cockshell & Mathias, 2013). En concreto, los altos niveles de miedo al dolor suelen estar relacionados con más discapacidad o dolor (De Gier et al., 2003). Asimismo, parece que las malas experiencias en un contexto médico son buenos predictores de un aumento del miedo al dolor (T. D. Carr et al., 1998). Dado que el síndrome de la fibromialgia no tiene un tratamiento específico y eficaz, los pacientes pueden tener una mayor sensación de malestar, estableciendo formas ineficaces de enfrentarse al dolor (por ejemplo, generando conductas de evitación) (Sullivan et al., 2005), lo que puede conducir a un aumento de la percepción de la fatiga. Por lo tanto, no es descabellado pensar que los pacientes que presentan una baja actividad enzimática de la COMT (es decir, los portadores del alelo Met) puedan experimentar más sensaciones de fatiga, y este síntoma podría verse exacerbado por la influencia de variables emocionales, como su nivel de miedo al dolor.

La relación entre la COMT y la fatiga autoinformada moderada por el miedo al dolor, merece una mayor consideración. Observamos esta novedosa relación siguiendo la estrategia de agrupar a las portadoras de metionina del gen de la COMT (es decir, genotipos Met/Met + Met/Val) en un único grupo. Esta estrategia se ha llevado a cabo en estudios experimentales anteriores (Cargnin et al., 2013; Cohen et al., 2009; Gürsoy et al., 2003; Lee et al., 2015; Sindermann et al., 2018). Se ha informado sistemáticamente de que los portadores del alelo de metionina de la COMT tienen la menor actividad metabólica de la enzima COMT (D. J. Park y Lee, 2017). En este sentido, en pacientes con fibromialgia, el alelo de metionina se ha asociado a un mayor riesgo de padecer fibromialgia (Cohen et al., 2009; Tammimäki & Mannisto, 2012). Más recientemente, un meta-análisis realizado por Lee y colaboradores (2015) reveló que los pacientes con fibromialgia portadores del alelo Met de la COMT (genotipos Met/Met + Val/Met) mostraban un mayor impacto de la enfermedad que los portadores del alelo Val. Nuestros resultados parecen estar de acuerdo con dichos datos que sugieren que los pacientes con fibromialgia portadores del alelo Met del gen COMT mostrarían una mayor gravedad del síndrome, siendo especialmente sensibles a la influencia de las variables afectivas (es decir, el miedo al dolor) sobre la fatiga autoinformada.

Como se ha mencionado anteriormente, no se encontraron diferencias en las puntuaciones de miedo al dolor entre las pacientes con fibromialgia y las participantes sanas. En este sentido, puede parecer sorprendente encontrar que el miedo al dolor actúa como variable moderadora en la relación entre los genotipos COMT y la fatiga autoinformada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el análisis de moderación sólo se llevó a cabo dentro del grupo de pacientes.

Además, la falta de diferencias en el miedo al dolor entre los grupos puede tener diferentes explicaciones. Investigaciones anteriores han informado de que también se han encontrado altos niveles de miedo al dolor en la población general (Koenen et al., 2017; Roelofs et al., 2004). Desde un punto de vista biológico, la presencia de miedo al dolor en personas sanas puede ser adaptativa, ya que podría ayudar al individuo a sobrevivir evitando eventos posiblemente dañinos o peligrosos. Sería interesante en futuras investigaciones explorar la relación entre estas variables, vinculándolas con aspectos neurobiológicos.

Por último, con respecto al efecto moderador del miedo al dolor en la relación entre el gen de la COMT y el dolor autoinformado, algunos estudios han indicado que los pacientes con dolor crónico portadores de las variantes de la COMT asociadas a una menor actividad enzimática y que informan de niveles más altos de miedo al dolor tenían respuestas de dolor más intensas (S. Z. George et al., 2015). En nuestro estudio, las portadoras de Met de fibromialgia que tenían un mayor miedo al dolor médico informaron de mayores niveles de dolor. Sin embargo, estos análisis no mostraron diferencias significativas, sólo una tendencia estadística. Se pueden identificar varios factores para explicar las diferencias encontradas entre nuestros resultados y los resultados anteriores, como el estudio realizado por George y colegas (2015). En primer lugar, exploraron la relación entre las respuestas de dolor y el miedo al dolor en una muestra de personas que sufrían dolor de hombro (hombres y mujeres). En segundo lugar, utilizaron una versión corta del cuestionario de miedo al dolor. Como observación final, la diferencia más relevante es que analizaron otro SNP del gen COMT, el rs6269, que también modula la actividad enzimática de la COMT. La combinación de estas diferencias podría explicar la presencia de resultados divergentes y dificultar la comparación directa con nuestros resultados.

Reconocemos algunas limitaciones de nuestro estudio. Sólo analizamos un único SNP (polimorfismo Val158Met). El análisis de los haplotipos que están directamente relacionados con la actividad enzimática de la COMT podría ser genéticamente más informativo que el análisis de un único SNP. La concurrencia de múltiples haplotipos causantes de una baja actividad de la COMT se asocia con mayor frecuencia a la percepción del dolor que el efecto de un

único SNP. Además, la relación entre la genética y los síntomas de las enfermedades de dolor crónico es compleja. Los factores genéticos no actúan de forma aislada, sino que interactúan con otros múltiples factores genéticos y ambientales que pueden aumentar el riesgo de sufrir una mayor gravedad de los síntomas (Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012). En este sentido, sería interesante explorar los factores epigenéticos en la fibromialgia que podrían explicar el desarrollo de los síntomas físicos, afectivos y cognitivos. En futuros estudios, sería necesario aumentar el número de participantes y analizar otros SNP de la COMT intentando replicar los datos del presente estudio.

3.4.1. Conclusiones

Nuestros resultados mostraron que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Met/Met informaron de niveles de fatiga significativamente más altos que las portadoras heterocigotas y de puntuaciones de fatiga más altas, aunque no significativamente diferentes, que las portadoras del genotipo Val/Val. Así pues, la presente investigación es la primera que informa de que los diferentes niveles de miedo al dolor pueden actuar como factor moderador en la relación entre el alelo Met del gen COMT y la fatiga autoinformada en la fibromialgia. El estudio de los polimorfismos genéticos podría ser una herramienta útil para una mejor identificación y clasificación de estos pacientes, permitiendo un tratamiento multidisciplinar más adecuado e individualizado. Las intervenciones psicológicas (centradas en la sintomatología afectiva) podrían ser útiles no sólo para reducir los síntomas psicológicos en sí mismos, sino también para aliviar la fatiga y la sintomatología relacionada con el dolor, en la que los síntomas psicológicos pueden contribuir como factores moderadores en los pacientes genéticamente predispuestos con fibromialgia.

SEGUNDO ESTUDIO

Efectos de los genotipos de la COMT sobre el rendimiento en memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia.

4.1. INTRODUCCIÓN

Las evidencias neurobiológicas reunidas en la última década han establecido que la dopamina desempeña un papel crucial en los mecanismos de neurotransmisión que sostienen las operaciones mentales implicadas en el procesamiento de la memoria de trabajo (Cassidy et al., 2016; Cools y D'Esposito, 2009, 2011; D'Esposito y Postle, 2015; Gelao et al., 2014; Gosso et al., 2008; Kellendonk et al., 2006; Sambataro et al., 2009; Zhang et al., 2007). En consonancia con esto, mientras que la eliminación de dopamina en la corteza prefrontal (CPF) se ha relacionado con la aparición de déficits en la memoria de trabajo (Brozoski et al., 1979; Naef et al., 2017; Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991), la administración de fármacos agonistas de la dopamina (Ej, pergolida o bromocriptina) se ha asociado a una mejora de dichos procesos (D. Kimberg y otros, 1997; D. Kimberg y D'Esposito, 2003; Luciana y Collins, 1997; Mehta y otros, 2001; Müller y otros, 1998).

La catecol O-metiltransferasa (COMT) es una enzima que interviene en la catabolización de varios neurotransmisores catecolamínicos, como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina (Lee et al., 2015; Markett et al., 2010; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016). En concreto, se ha informado de que esta enzima también regula la cantidad de dopamina en el CPF (Durstewitz & Seamans, 2008; Markett et al., 2010), la amígdala, la corteza entorrinal o el hipocampo (Bannon & Roth, 1983; Bertolino, Rubino, et al., 2006; Smolka et al., 2005) regiones pertenecientes a la red neuronal que subyace al procesamiento de la memoria de trabajo. Uno de los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) del gen de la COMT más estudiados es el polimorfismo rs4680, que surge por una sustitución, en el codón 158, de valina (Val) por metionina (Met) (García-Fructuoso et al., 2006). Este cambio hace que la enzima codificada por el gen tenga aproximadamente 1/4 menos de actividad (Nagel et al., 2008), influyendo, a su vez, en la disponibilidad de dopamina dentro de la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) (J. Chen et al., 2004). Varios estudios experimentales han demostrado que el rendimiento en tareas de memoria de trabajo puede diferir como consecuencia de ser portador de diferentes alelos de este gen (Aguilera et al., 2008; Bertolino, Blasi, et al., 2006; Bruder et al., 2005; de Frias et al., 2005; Goldberg et al., 2003; Mattay et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2006). Se ha informado de que los sujetos portadores de alelos Met mostraban un mejor funcionamiento en tareas de

memoria de trabajo verbal y visuoespacial (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; Goldberg et al., 2003), y menos errores perseverativos en el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) que los portadores de Val (Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002). Estos datos también parecen tener un correlato neurofisiológico, ya que los estudios de neuroimagen han mostrado que los portadores de Val exhibían una disminución de los niveles de dopamina dentro del CPF, reduciendo la eficiencia de la respuesta dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) de esta región cerebral en comparación con la de los portadores de Met (de Frias et al., 2005; Egan et al., 2001), y también se refleja en el pobre rendimiento de los portadores de Val en las pruebas de memoria de trabajo (Bertolino, Blasi, et al., 2006). Estos resultados también se han replicado en pacientes crónicos, como los que sufren trastorno de estrés postraumático o esquizofrenia (Díaz-Asper et al., 2008; Egan et al., 2001; Matsuzaka et al., 2017; Mestrovic et al., 2018), lo que ha llevado a considerar este gen como una diana terapéutica para mejorar los síntomas cognitivos (Tunbridge et al., 2006).

El gen de la COMT ha sido ampliamente estudiado con respecto a los síntomas afectivos y relacionados con el dolor de los síndromes de dolor crónico, como la fibromialgia (Barbosa et al., 2012; Cohen et al., 2009; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Martínez-Jauand et al., 2013). La evidencia experimental ha sugerido que los pacientes con fibromialgia portadores de los dos alelos Met del gen COMT tenían un mayor número de puntos sensibles (Cohen et al., 2009), mayor sensibilidad a la estimulación dolorosa (Barbosa et al., 2012; Martínez-Jauand et al., 2013) y, además, una mayor gravedad de la sintomatología depresiva y ansiosa que los portadores de Val (Desmeules et al., 2014; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Martínez-Jauand et al., 2013).

Junto con los síntomas afectivos y físicos, las quejas subjetivas sobre el funcionamiento cognitivo (englobadas bajo el término fibrofog (Kravitz & Katz, 2015)) son uno de los principales síntomas en la fibromialgia (Wolfe et al., 2010, 2016). Se ha propuesto que las alteraciones cognitivas son más incapacitantes que el propio dolor (Arnold et al., 2008). Sistemáticamente, la evidencia neuropsicológica ha demostrado que los pacientes con fibromialgia presentan una disfunción cognitiva significativa en comparación con los participantes sanos de control en diferentes dominios, como la atención (Borg et al., 2015; Carrillo de la Peña et al., 2006; González et al., 2010), la velocidad de procesamiento (Leavitt y Katz, 2006), el funcionamiento ejecutivo (Kim et al., 2012; Mercado et al., 2013; Samartin-Veiga et al., 2019; Verdejo-García et al., 2009; Walteros et al., 2011) y la teoría de la mente (Di Tella et al., 2015). Notablemente, se ha sugerido que estas deficiencias podrían explicarse mejor por alteraciones en los procesos de la memoria de trabajo (Akdoğan et al., 2013; Bertolucci & Oliveira, 2013),

donde estos hallazgos fueron particularmente sólidos (Gelonch et al., 2017; Tesio et al., 2015).

Sin embargo, a pesar de la relación frecuentemente reportada entre el deterioro de la memoria de trabajo y la fibromialgia, el efecto de los índices biológicos (es decir, el gen de la COMT) relacionados con la disponibilidad de la dopamina en los recursos cognitivos en estos pacientes no ha sido explorado hasta la fecha. Pruebas experimentales previas procedentes de estudios de morfometría basada en vóxeles (Wood et al., 2009) han mostrado claros descensos en la densidad de la materia gris cerebral en pacientes con fibromialgia dentro de regiones relacionadas con el procesamiento de la memoria de trabajo, como el giro hipocampal y la corteza cingulada anterior (CCA) (Bush et al., 2000; Owen et al., 2005). Además, estos cambios en la materia gris cerebral se han relacionado con la presencia de anomalías en el metabolismo de la dopamina en la fibromialgia (Wood et al., 2009). En línea con estos hallazgos, algunos autores han señalado recientemente la necesidad de explorar la relación entre la dopamina y los procesos cognitivos en el dolor crónico (Albrecht et al., 2016). Esta evidencia acumulada nos lleva a sugerir que la COMT, como marcador genético implicado en la disponibilidad de la dopamina, podría ser una diana útil para caracterizar mejor la disfunción cognitiva en la fibromialgia.

En resumen, esta investigación tuvo como objetivo explorar la relación entre los diferentes genotipos de la COMT y la disfunción de la memoria de trabajo en la fibromialgia. Para ello, se analizó el SNP rs4680 del gen de la COMT en pacientes con fibromialgia y en participantes sanos y se midió su rendimiento en pruebas neuropsicológicas de procesamiento de la memoria de trabajo. Basándonos en hallazgos anteriores, esperábamos confirmar la presencia de un deterioro cognitivo en la fibromialgia. Además, planteamos la hipótesis de que este funcionamiento neuropsicológico alterado en relación con el procesamiento de la memoria de trabajo sería aún peor en aquellos pacientes portadores del genotipo Val/Val del SNP rs4680 que en los portadores del alelo Met.

4.2. MATERIALES Y MÉTODO

4.2.1. Cálculo del tamaño muestral

Para calcular el número de participantes necesarios para este estudio, se utilizó el software G*Power (Faul et al., 2007). Este software permite determinar el tamaño de la muestra necesario para obtener una determinada potencia estadística. En este estudio, el tamaño de la muestra se calculó utilizando la potencia estadística a priori de $1 - \beta = 0.80$ para un tamaño del efecto medio.

El tamaño total de la muestra obtenido para esta potencia estadística fue de 158 sujetos. Esperábamos que el 10% de los datos de los participantes se perdieran durante el procedimiento experimental; por lo tanto, decidimos aumentar el tamaño total de la muestra a 173. Se perdieron los datos de seis sujetos porque no completaron todas las pruebas; por lo tanto, ciento sesenta y siete mujeres caucásicas participaron en el experimento. Ochenta y seis eran pacientes con fibromialgia y ochenta y uno eran participantes de controles sanas.

4.2.2. Participantes

Las pacientes con fibromialgia fueron reclutadas de la Asociación de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica (AFYSYFACRO) y de la Asociación de Fibromialgia de Pinto (AFAP) de la Comunidad de Madrid (España). Todas cumplían los criterios de diagnóstico propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 2010 (Wolfe et al., 2010). El diagnóstico de fibromialgia fue realizado por diferentes reumatólogos entre los distintos hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Las participantes sanas fueron reclutadas por correo electrónico, por anuncios publicados a lo largo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos y entre las amigas de las pacientes con fibromialgia. Toda la muestra tenía entre 35 y 67 años. Las participantes sanas se seleccionaron de forma que la edad y el nivel educativo coincidieran con los de las pacientes. Las participantes sanas no padecían ninguna condición de dolor crónico. Todas las participantes tenían una vista normal o corregida a normal y la capacidad de leer y escribir en español en el nivel equivalente a octavo grado en inglés. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad ($F_{(1,165)} = 0.001$, $p = 0.975$) o el nivel educativo ($\chi^2(3) = 3.305$, $p = 0.347$) entre los dos grupos de participantes. No tenían antecedentes de trastornos psiquiátricos (es decir, psicosis, trastornos de la personalidad o abuso/dependencia de sustancias) ni enfermedades neurológicas. Las participantes de sanas no padecían ninguna condición de dolor crónico. Las pacientes que tomaban medicamentos seguían haciéndolo tanto por prescripción médica como por consideraciones éticas. La mayoría de las pacientes tomaban analgésicos, antidepresivos y benzodiacepinas.

4.2.3. Procedimiento

Los datos de toda la muestra se recogieron en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos (Madrid). Una vez en el laboratorio, las participantes dieron su consentimiento informado por escrito para

su participación en el experimento. Posteriormente, se recogieron los datos demográficos, la información clínica y la información sobre el consumo de fármacos. Una vez recopilada toda esta información, se procedió a la evaluación neuropsicológica siempre en el mismo orden por parte de un psicólogo experto. Por último, se recogieron muestras de saliva de todas las participantes según el protocolo del fabricante. Cada sesión duró aproximadamente entre 45 y 60 minutos.

4.2.4. Medidas de autoinforme y evaluación psicológica del dolor

Las participantes dieron su consentimiento informado por escrito para su participación en el experimento. El Comité de Ética de la Investigación del Rey Juan Carlos aprobó este estudio (ref: 201000100011550), que siguió todos los requisitos de este comité. Posteriormente, las participantes completaron algunos instrumentos de autoinforme en su versión validada en español. Toda la muestra cumplimentó el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger et al., 1982). El STAI es un cuestionario de autoinforme compuesto por 20 ítems para medir la Ansiedad Rasgo y 20 ítems para la Ansiedad Estado que van de 0 a 60 (asignando posteriormente una puntuación centil). Los valores reportados de Cronbach fueron de 0.93 para la Ansiedad Rasgo y de 0.87 para las subescalas de Ansiedad Estado (Spielberger et al., 1982). También se administró el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Sanz et al., 2003) a todos los participantes para medir los síntomas depresivos. Esta escala tiene puntuaciones que van de 0 a 63. Los valores de Cronbach para este test son de 0.87 (Sanz et al., 2003). Además, las pacientes con fibromialgia completaron la versión española del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ-S) (Rivera y González, 2004), un cuestionario específico para evaluar el estado de salud y funcional actual de las pacientes con fibromialgia con una puntuación que oscila entre 0 y 80. Justo antes de comenzar el experimento, se aplicó una escala visual analógica (EVA) que iba de 0 (ningún dolor) a 10 (el peor dolor imaginable) para controlar el nivel de dolor sufrido por los participantes en la semana anterior, incluido el día de la prueba. El Cronbach reportado para esta prueba es de 0.82 (Rivera y González, 2004). Las pacientes con fibromialgia mostraron mayores puntuaciones en depresión ($F_{(1,165)} = 111.431$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.403$), ansiedad estado ($F_{(1,165)} = 11.534$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.065$), ansiedad rasgo ($F_{(1,165)} = 51.981$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.240$) y EVA de dolor ($F_{(1,165)} = 329.208$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.666$) que las participantes controles sanas. Los datos relativos a las variables psicológicas se muestran en la Tabla 4.1, junto con la información sobre el consumo de fármacos y las características sociodemográficas.

Tabla 4.1. Medias y desviaciones estándar de la edad, los niveles de ansiedad rasgo y estado, la depresión, el dolor, el consumo de fármacos y los niveles educativos de cada grupo de participantes. También se incluyen los valores P para cada contraste estadístico.

Variables Clínicas	Pacientes	Controles sanos	p-valor
Edad	51.38 (7.43)	51.42 (7.51)	0.975
STAI			
STAI-Rasgo	65.23 (28.13)	34.60 (26.67)	0.001
STAI-Estado	43.27 (26.70)	29.53 (25.49)	0.001
BDI	18.69 (9.28)	6.47 (4.86)	0.001
EVA dolor	6.26 (2.08)	0.977 (1.69)	0.001
FIQ-S	55.89 (18.09)	-	-
Consumo de fármacos			
Antidepresivos (%)	53.5	0.02	0.001
Analgésicos (%)	59.30	0.02	0.001
Benzodiacepinas (%)	33.7	0.02	0.001
Otros (%)	50	25.93	0.001
Nivel educativo			
Estudios primarios (%)	16.28	16.05	
Nivel medio (%)	60.47	50.62	0.347
Estudios superiores (%)	23.25	33.33	

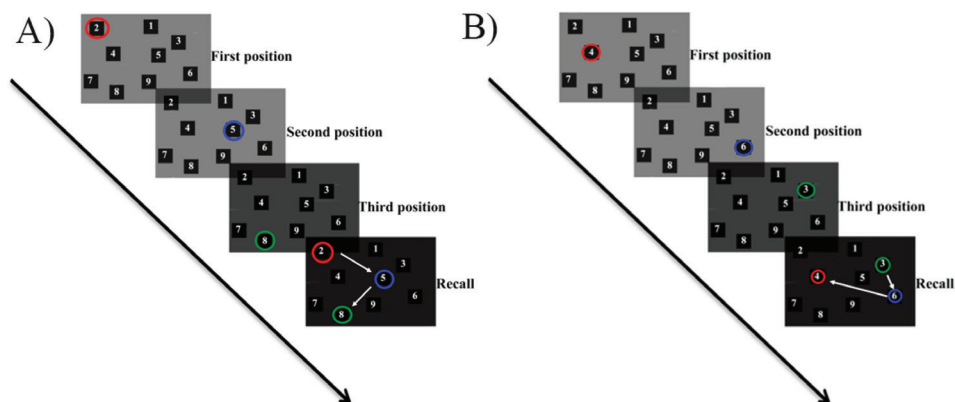
4.2.5. Pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo

El funcionamiento de la memoria de trabajo se evaluó mediante dos pruebas neuropsicológicas diferentes. Ambas pruebas forman parte del Índice de Memoria de Trabajo (WMI) perteneciente a la versión española de la Escala de Memoria Wechsler III (WMS-III) (Wechsler, 2004). Este índice permite obtener una medida del rendimiento del individuo en diferentes tareas que requieren atender, retener y procesar información en la

memoria, y posteriormente generar una respuesta en función de esa información (Wechsler, 2004). El WMI se calcula a partir de las puntuaciones obtenidas en el Test de Localización Espacial (SST) y Test de Letras y Números (LNST). Estas pruebas fueron seleccionadas porque han sido consideradas como medidas validadas y estandarizadas de las funciones verbal y visual-espacial del funcionamiento de la memoria de trabajo. Para estas pruebas se han reportado valores de Cronbach entre 0.85 y 0.99 (Iverson, 2001).

El SST de la WMS-III evalúa la memoria de trabajo espacial inmediata (Tirapu-Ustárriz et al., 2005). Esta tarea es una versión modificada del clásico Block-Tapping Test de Corsi (Corsi, 1973) y se ha utilizado previamente en pacientes crónicos con alteraciones en la memoria de trabajo (Barrantes-Vidal et al., 2007; Manglam et al., 2010). A las participantes se les presentó un tablero en el que se fijó un conjunto de diez cubos. En el tablero, todos los cubos tenían escritos números del 1 al 10 que sólo podía ver el examinador. El SST se aplicó dos veces, una hacia delante y otra hacia atrás (véase la figura 4.1). En la aplicación hacia delante, se pedía a las participantes que repitieran en el mismo orden la secuencia realizada previamente por el examinador al tocar los cubos. La primera secuencia presentada a las participantes comenzaba con una secuencia de tres cubos. Se aplicaron dos ensayos para cada longitud de la serie. El SST terminaba cuando las participantes no lograban reproducir los dos ensayos de la misma serie. Para la aplicación hacia atrás, se pidió a las participantes que repitieran la secuencia, pero en orden inverso (es decir, hacia atrás). Mientras que la realización de la versión hacia delante requiere la puesta en marcha de varios procesos como la codificación, la demora en la memoria y la ejecución de alternativas de respuesta, la aplicación hacia atrás requiere la activación de procesos ejecutivos como la manipulación de la información (Mammarella y Cornoldi, 2005). El rendimiento en esta prueba se midió registrando las siguientes puntuaciones: span del SST hacia adelante (número máximo de ensayos correctos realizados en la aplicación hacia adelante; puntuación que va de 0 a 9), puntuación del SST hacia adelante (suma de todos los puntos obtenidos por el sujeto en orden directo con una puntuación que va de 0 a 16), span del SST hacia atrás (número de ensayos correctos realizados en la aplicación hacia atrás; del mismo modo que en la aplicación hacia delante, el rango de puntuación era de 0 a 9), puntuación de SST hacia atrás (suma de todos los puntos obtenidos por el sujeto en la aplicación hacia atrás con una puntuación que iba de 0 a 16) y puntuación total de SST (suma de la puntuación de SST hacia delante y la puntuación de SST hacia atrás, cuyo rango de puntuación era de 0 a 32).

Figura 4.1. Test de Localización Espacial. Ejemplo de un ensayo que representa una secuencia de tres cubos. A) Ensayo del Test de Localización Espacial en la aplicación hacia delante; B) Ensayo del Test de Localización en la aplicación hacia atrás. Las flechas blancas marcan el orden correcto en el que los sujetos deberían haber recordado la secuencia.



El LNST se utilizó para evaluar la memoria de trabajo verbal. El examinador presentaba verbalmente a las participantes una serie de ítems compuestos por letras y números desordenados, y se les indicaba que las reprodujeran en un orden específico: primero, los números del más pequeño al más grande, seguidos de las letras en orden alfabético. Las longitudes de las series de LNST se incrementaron gradualmente, empezando por longitudes de dos elementos y terminando con series que incluían ocho elementos (por ejemplo, dos elementos: L-2 (2-L); ocho elementos: 7-M-2-T-6-F-9-A (2-6-7-9-A-F-M-T)). El mismo criterio aplicado en la prueba el SST para detener su aplicación se adoptó también para la prueba del LNST (es decir, terminaba cuando los participantes fallaban dos elementos consecutivos pertenecientes a la misma longitud de secuencia). Esta escala ha demostrado ser sensible para explorar los trastornos de la memoria de trabajo en diferentes síndromes crónicos (Gold, 1997; Shannon et al., 2011). Para esta prueba se calcularon dos medidas de memoria diferentes: el span de LNST (número máximo de elementos recordados correctamente; puntuación que va de 0 a 8) y la puntuación de LNST (suma de todos los puntos obtenidos por el sujeto en esta tarea; puntuación que va de 0 a 21). Por último, la puntuación total del WMI (puntuación que oscila entre 50 y 150) se calculó también computando las puntuaciones totales de las pruebas LNST y SST.

4.2.6. Genotipado del gen de la COMT

Las muestras de saliva se recogieron en tubos de recogida según procedimientos estandarizados. Se pidió a los participantes que no comieran, bebieran o masticaran chicle durante una hora antes de la recogida de muestras. Inmediatamente después de la recogida, las muestras se almacenaron a -20°C hasta su análisis. El ADN genómico se extrajo de 5 ml de saliva utilizando un kit REALPURE Saliva RBMEG06 (Durviz, Valencia, España) según el protocolo del fabricante. El ADN resultante se diluyó a 100-1000 ng/g μ l, utilizando tampón 1 $\times$ Tris-EDTA (TE) (Sigma-Aldrich, Dorset, Reino Unido) y se evaluó su pureza y concentración utilizando un espectrofotómetro NanoDrop™ ND1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido). Los polimorfismos de la COMT se genotiparon mediante un análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real utilizando sondas TaqMan® prediseñados para polimorfismos rs4680 (Thermo Fisher Scientific Inc, Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido). Las sondas TaqMan® utilizan la química de la nucleasa TaqMan® 5' para amplificar y detectar polimorfismos específicos en muestras de ADN genómico purificado. Cada ensayo permite el genotipado de individuos para un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). Cada ensayo de genotipado TaqMan® SNP contiene (A) cebadores forward y reverse específicos de la secuencia para amplificar la secuencia polimórfica de interés y (B) dos sondas TaqMan® minor groove binder (MGB) con quenchers no fluorescentes (NFQ): una sonda marcada con VIC™ para detectar la secuencia del alelo 1 y una sonda marcada con FAM™ para detectar la secuencia del alelo 2. La amplificación se realizó con un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido) en la Unidad de Genómica del Centro de Apoyo Tecnológico (CAT) de la Universidad Rey Juan Carlos. Todos los genotipos se determinaron por duplicado.

4.2.7. Análisis de datos

La distribución normal de las variables dependientes se comprobó mediante el índice de curtosis y asimetría respecto al error estándar. Este índice para cada variable estaba entre +2 y -2, lo que confirmaba que las puntuaciones no violaban el supuesto de normalidad (DeCarlo, 1997; Ryu, 2011).

Se utilizó una prueba de chi-cuadrado (χ^2) para evaluar la distribución estadística de los genotipos de la COMT tanto en las pacientes con fibromialgia como en las participantes sanas, con el fin de verificar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

Para explorar el efecto potencial del polimorfismo rs4680 del gen de la COMT (las participantes se agruparon en tres genotipos diferentes: Met/Met, Val/Val y Met/Val) sobre el funcionamiento de la memoria de trabajo, se realizaron

ANOVAs de dos vías. Se consideraron como variables dependientes el span del SST hacia delante, la puntuación del SST hacia delante, el span del SST hacia atrás, la puntuación del SST hacia atrás, la puntuación total de la SST, el span del LNST, la puntuación del LNST y el WMI, mientras que los genotipos de la COMT (Met/Met, Val/Val y Met/Val) y los grupos (dos niveles: participantes con fibromialgia y sanas) se establecieron como factores. Las comparaciones post hoc para determinar la significación de los contrastes entre pares se realizaron utilizando el ajuste de Bonferroni ($\alpha = 0.05$) para controlar la tasa de error de tipo I. Los tamaños del efecto se calcularon utilizando el método de eta-cuadrado parcial (η^2_p) sólo para los análisis significativos. También se estimó la potencia estadística utilizando la potencia observada ($1 - \beta$), sólo para las interacciones significativas.

Además, la asociación entre las puntuaciones del cuestionario clínico y el rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo se exploró de dos maneras. En primer lugar, a nivel exploratorio, se determinaron las correlaciones de Pearson (r). En segundo lugar, para comprobar si los efectos en las pruebas de memoria de trabajo se debían estrictamente a los genotipos de la COMT y no estaban influidos por las diferencias en las puntuaciones clínicas entre los grupos, se realizó una serie de ANCOVAs. Así, las variables clínicas que se asociaron significativamente con los resultados neuropsicológicos se introdujeron en estos análisis como covariables (es decir, depresión, ansiedad y dolor) para neutralizar su posible influencia en los resultados estadísticos. Los tamaños del efecto se calcularon mediante el método de eta-cuadrado parcial (η^2_p). Se utilizó un nivel de significación de 0.05 (dos colas) para todos los análisis estadísticos en los que fueron significativos.

Como se ha informado anteriormente, las benzodiacepinas y los antidepresivos podrían tener diferentes efectos sobre la cognición (Pariente et al., 2016). Para tener en cuenta esto, se realizaron varios análisis de control a través de ANOVAs sobre las puntuaciones de la memoria de trabajo, incluyendo únicamente a las pacientes con fibromialgia que utilizaban y no utilizaban determinados medicamentos. Introdujimos los fármacos psicotrópicos (benzodiacepinas y antidepresivos) como factores, mientras que las medidas de memoria de trabajo fueron variables dependientes. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS (v.25.0; SPSS Inc., Chicago; IL).

4.3. RESULTADOS

4.3.1. Frecuencias del polimorfismo de la COMT

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2) para evaluar la distribución de los genotipos con el fin de comprobar el HWE. La distribución de frecuencias del polimorfismo COMT rs4680 cumplía el HWE tanto en las participantes sanas

($\chi^2 = 0.351$, $p = 0.553$) como en las pacientes con fibromialgia ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.825$). Los datos estadísticos relacionados con las distribuciones de frecuencia de genotipos y alelos del gen de la COMT considerando cada grupo de participantes se muestran en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Frecuencias alélicas y genotípicas de la COMT en pacientes con fibromialgia y participantes sanos.

Genotipos	Frecuencias de los genotipos n (%)			Frecuencia de los alelos	
	SANOS (n = 81)	Fibromialgia (n = 86)		SANOS (n = 81)	Fibromialgia (n = 86)
Val/Val	28 (19.8)	22 (25.6)	Val	0.49	0.43
Met/Val	37 (45.7)	44 (51.2)	Met	0.51	0.57
Met/Met	16 (34.6)	20 (23.3)			

4.3.2. Efectos estadísticos en la evaluación neuropsicológica

Los ANOVAs revelaron un efecto principal del grupo, donde las pacientes con fibromialgia mostraron puntuaciones significativamente más bajas que las participantes sanas en la mayoría de las medidas de memoria de trabajo: puntuación del LNST ($F_{(1,161)} = 6.603$, $p = 0.011$, $\eta^2_p = 0.039$), span del SST hacia delante ($F_{(1,161)} = 6.712$, $p = 0.010$, $\eta^2_p = 0.040$), puntuación del SST hacia delante ($F_{(1,161)} = 6.495$, $p = 0.012$, $\eta^2_p = 0.039$), span del SST hacia atrás ($F_{(1,161)} = 5.343$, $p = 0.022$, $\eta^2_p = 0.032$), puntuación del SST hacia atrás ($F_{(1,161)} = 6.618$, $p = 0.011$, $\eta^2_p = 0.039$), puntuación total del SST ($F_{(1,161)} = 9.080$, $p = 0.003$, $\eta^2_p = 0.053$) y WMI ($F_{(1,161)} = 9.709$, $p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.057$). Sólo las puntuaciones relacionadas con el span del LNST no arrojaron diferencias significativas entre ambos grupos ($F_{(1,161)} = 1.126$, $p = 0.327$).

4.3.3. Efectos de interacción entre genotipos de la COMT y el grupo de participantes sobre el rendimiento en memoria de trabajo

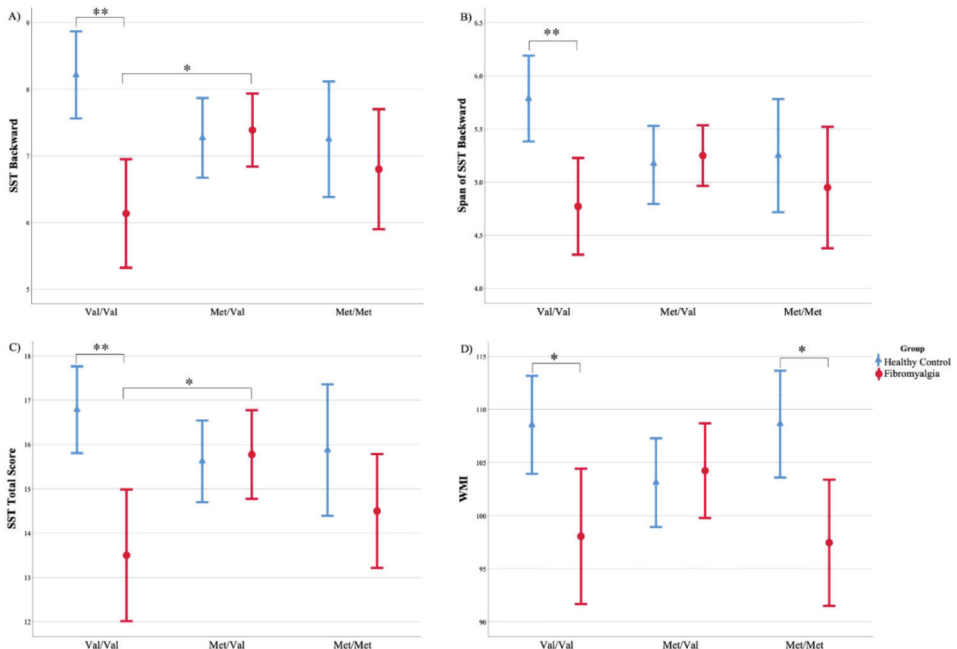
Las puntuaciones medias de las pruebas de memoria de trabajo verbal y espacial de cada grupo de participantes se muestran en la Tabla 4.3. En cuanto a la interacción entre los genotipos de la COMT y el grupo, los ANOVAs mostraron diferencias estadísticamente significativas para la puntuación del SST hacia atrás ($F_{(2,161)} = 5.543$, $p = 0.005$, $\eta^2_p = 0.064$, $1 - \beta = 0.849$) y la puntuación total del SST ($F_{(2,161)} = 4.921$, $p = 0.008$, $\eta^2_p = 0.058$, $1 - \beta = 0.801$). En ambos casos, los análisis post hoc mostraron un patrón de diferencias similar. En concreto, las pacientes con fibromialgia portadoras

Tabla 4.3. Puntuaciones medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) para las medidas de memoria de trabajo. Los datos están separados por grupo (fibromialgia y sanas) y genotipo (Val/Val, Met/Val y Met/Met). También se incluyen los valores P para la interacción entre los genotipos COMT y el grupo.

COMT							
Controles Sanos				Fibromialgia			
Test	Val/Val	Met/Val	Met/Met	Val/Val	Met/Val	Met/Met	p-value
Span de LNST	5.04 (0.88)	5.08 (0.89)	5.38 (0.62)	4.77 (1.11)	5.09 (1.15)	4.80 (0.91)	0.327
Puntuación LNST	10 (2.35)	10.05 (2.38)	10.75 (1.34)	9.05 (2.75)	9.86 (2.86)	8.75 (2.26)	0.191
Span de SST hacia delante	5.79 (0.78)	5.89 (0.77)	5.69 (0.87)	5.14 (1.20)	5.70 (1.01)	5.30 (1.12)	0.412
Puntuación SST hacia delante	8.57 (1.42)	8.43 (1.55)	8.63 (1.66)	7.36 (1.98))	8.39 (1.88)	7.70 (1.83)	0.147
Span of SST hacia atrás	5.79 (1.97)	5.16 (1.11)	5.35 (1.06)	4.77 (1.06)	5.25 (0.94)	4.95 (1.27)	0.020
Puntuación SST hacia atrás	8.21 (1.72)	7.27 (1.82)	7.25 (1.73)	6.14 (1.91)	7.39 (1.82)	6.80 (2.01)	0.005
Puntuación SST total	16.79 (2.58)	15.62 (3.32)	15.87 (2.96)	13.50 (3.48)	15.77 (3.32)	14.50 (2.87)	0.008
WMI	108.63 (10.06)	103.11 (12.69)	108.54 (12.21)	98.92 (14.95)	104.23 (14.75)	97.45 (13.29)	0.018

del genotipo Val/Val mostraron puntuaciones significativamente más bajas que las portadoras del genotipo Val/Val pertenecientes al grupo de sanas ($p = 0.001$ para la comparación de la puntuación del SST hacia atrás y la puntuación total del SST), como también puede verse en la Figura 4.2. También encontramos una diferencia significativa para el grupo de fibromialgia entre las pacientes portadoras de los genotipos Val/Val y Met/Val ($p = 0.03$ para la puntuación del SST hacia atrás y $p = 0.014$ para la puntuación total del SST). En concreto, las portadoras del genotipo Val/Val obtuvieron peores resultados en ambas medidas neuropsicológicas que las pacientes portadoras de otros genotipos. Además, también se encontró un efecto de interacción entre el genotipo de la COMT y el grupo para el span del SST hacia atrás ($F_{(2,161)} = 4.013$, $p = 0.020$, $\eta^2_p = 0.047$, $1 - \beta = 0.710$). Los análisis post hoc revelaron una diferencia significativa entre los grupos de fibromialgia y sanas que sólo se dio en los participantes portadores del genotipo Val/Val ($p = 0.001$). En este caso, las pacientes con fibromialgia mostraron un rendimiento inferior al de las participantes sanas (véase la Figura 4.2). Por

Figura 4.2. Medias y errores estándar relacionados con el rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo. Se representan los datos de los pacientes con fibromialgia (en rojo) y de los controles sanos (en azul) para cada genotipo COMT: Val/Val, Met/Val y Met/Met. A) Puntuación del SST hacia atrás, B) Span del SST hacia atrás, C) Puntuación total del SST y D) WMI. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.



último, encontramos una interacción estadísticamente significativa entre el genotipo de la COMT y el grupo para el WMI ($F_{(2,161)} = 4.095$, $p = 0.018$, $\eta^2_p = 0.048$, $1 - \beta = 0.720$). Los análisis post hoc mostraron que el grupo de fibromialgia puntuó menos que las participantes sanas. Esta diferencia se obtuvo tanto para los portadores del genotipo Val/Val ($p = 0.007$) como del genotipo Met/Met ($p = 0.014$) (Tabla 4.3). Ninguna otra comparación arrojó resultados significativos para el span del LNST, la puntuación de LNST, el spam del SST hacia adelante y la puntuación del SST hacia adelante. Además, no se encontró ningún efecto principal del gen de la COMT.

4.3.4. Relación entre variables clínicas y las puntuaciones de los test neuropsicológicos

Como se mencionó en la sección de análisis de datos, se evaluó la relación entre las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios clínicos y los resultados de las pruebas de memoria de trabajo en términos de correlaciones de Pearson (véase la Tabla 4). La ansiedad rasgo (STAI-Rasgo) se correlacionó negativamente con el número de ensayos correctos realizados en la prueba de amplitud espacial (Span del SST hacia adelante) ($r = -0.219$, $p = 0.004$), el número de ensayos correctos hacia atrás realizados en la prueba de amplitud espacial (Span del SST hacia atrás) ($r = -0.206$, $p = 0.008$), la puntuación de la prueba Localización Espacial en la aplicación hacia adelante (Puntuación de SST hacia adelante) ($r = -0.209$, $p = 0.007$) y la puntuación total de la prueba Localización Espacial (Puntuación total de SST) ($r = -0.192$, $p = 0.013$). En otras palabras, cuanto más altas eran las puntuaciones relacionadas con la ansiedad rasgo, más bajos eran el span del SST hacia adelante, el span del SST hacia atrás, la puntuación del SST hacia adelante y la puntuación total del SST. Además, la depresión (BDI) y la puntuación de la prueba de Letras y Números (puntuación del LNST) ($r = -0.157$, $p = 0.042$) mostraron una asociación significativa. Estas variables también estaban inversamente correlacionadas, de modo que cuanto mayor era la depresión, menor era la puntuación del LNST. Además, la depresión y el Índice de Memoria de Trabajo (WMI) mostraron una asociación significativa ($r = -0.64$, $p = 0.035$); cuanto más bajo era el WMI, más altas eran las puntuaciones relacionadas con la depresión. Por último, los resultados de dolor se correlacionaron con el número de ensayos correctos realizados en el orden directo de la prueba de Localización Espacial (Span de SST hacia adelante) ($r = -0.157$, $p = 0.043$). El resto de los análisis no mostraron diferencias estadísticas, como puede verse en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4. Correlaciones de Pearson entre las puntuaciones de cuestionarios clínicos y las medidas neuropsicológicas.

	Ansiedad estado	Ansiedad rasgo	Depresión	Dolor
Span de LNST	-0.057	-0.051	-0.093	-0.068
Puntuación LNST	-0.087	-0.095	-0.157*	-0.137
Span de SST hacia delante	-0.083	-0.219**	-0.129	-0.157*
Puntuación SST hacia delante	-0.116	-0.209**	-0.134	-0.121
Span de SST hacia atrás	-0.143	-0.206**	-0.150	-0.119
Puntuación SST hacia atrás	-0.085	-0.133	-0.130	-0.146
Puntuación SST total	-0.114	0.192*	-0.148	-0.149
WMI	-0.012	-0.131	-0.166*	-0.117

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

A partir de los resultados proporcionados por los análisis de correlación, se realizaron ANCOVAs incluyendo como covariables las variables clínicas que mostraban una asociación significativa con las puntuaciones de la prueba de memoria de trabajo. Los análisis revelaron que las diferencias mostradas en las medidas de memoria de trabajo en función de la interacción entre los genotipos de la COMT y el grupo eran independientes de la sintomatología clínica. En concreto, las interacciones entre los genotipos de la COMT y el grupo, después de controlar las puntuaciones en ansiedad rasgo, siguieron siendo significativas para el span del SST hacia atrás ($F_{(2,160)} = 3.827$, $p = 0.024$, $\eta^2_p = 0.046$) y la puntuación total del SST ($F_{(2,160)} = 4.663$, $p = 0.011$, $\eta^2_p = 0.055$). Además, el efecto de interacción entre el genotipo COMT y el grupo para el WMI tras controlar las puntuaciones de depresión también siguió siendo significativo ($F_{(2,160)} = 4.051$, $p = 0.019$, $\eta^2_p = 0.048$). En el caso del resto de las variables significativas descritas en los análisis de correlación, mostraron consistentemente diferencias no significativas para la interacción entre los genotipos de la COMT y el grupo cuando la ansiedad rasgo (Span del SST hacia adelante ($F_{(2,160)} = 0.790$, $p = 0.456$) y la puntuación del SST hacia adelante ($F_{(2,160)} = 1.606$, $p = 0.204$)), la depresión (puntuación del LNST ($F_{(2,160)} = 1.593$, $p = 0.207$)) o el dolor se introdujeron como covariables (Span del SST hacia adelante ($F_{(2,160)} = 0.885$, $p = 0.415$)).

4.3.5. Análisis de la memoria de trabajo controlando el consumo de psicofármacos

Como hemos indicado anteriormente, las pacientes con fibromialgia suelen tener un alto consumo de medicamentos debido a su condición crónica. Algunos de estos fármacos, como los antidepresivos y las benzodiacepinas, pueden tener un impacto negativo en el rendimiento cognitivo. Por lo tanto, llevamos a cabo varios análisis de control para explorar los posibles efectos del consumo de medicamentos en el funcionamiento cognitivo dentro del grupo de fibromialgia. Se realizaron ANOVAs para los pacientes que tomaban y no tomaban benzodiacepinas o fármacos antidepresivos. Los análisis revelaron que los resultados de la memoria de trabajo no estaban significativamente influidos por los medicamentos que tomaban las pacientes con fibromialgia (véase la Tabla 4.5).

4.4. DISCUSIÓN

La presente investigación tenía como objetivo explorar la relación entre los diferentes genotipos del gen de la COMT y la disfunción de la memoria de trabajo en la fibromialgia. Los resultados derivados de los análisis estadísticos mostraron que las pacientes con fibromialgia obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas de Letras y Números y el test de Localización Espacial. Más interesante aún, nuestros hallazgos sugieren que el rendimiento, según las diferentes medidas de memoria de trabajo, podría estar modulado por los diferentes genotipos del polimorfismo rs4680 de la COMT. En concreto, las pacientes con fibromialgia que portan el genotipo Val/Val (es decir, que tienen una alta actividad de la COMT que conduce a una mayor degradación de la dopamina) mostraron un rendimiento significativamente peor en cuanto al span del SST hacia atrás, la puntuación del SST hacia atrás, la puntuación total del SST y el índice de memoria de trabajo de la WMS-III. Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que establece una relación entre los genotipos de la COMT y la disfunción de la memoria de trabajo en la fibromialgia.

Como se indica en el apartado de Resultados, nuestros datos han confirmado la presencia de una clara disfunción de la memoria de trabajo en la fibromialgia, tal y como se refleja en el bajo rendimiento según las diferentes medidas neuropsicológicas (LNST y SST). Aunque existe cierta controversia sobre la naturaleza y el alcance del deterioro cognitivo en la fibromialgia (Pidal-Miranda et al., 2018; Shmygalev et al., 2014; Suhr, 2003; Veldhuijzen et al., 2012), un amplio grupo de estudios que utilizan metodologías variadas -como pruebas neuropsicológicas (Di Tella et al., 2015; S.-H. Kim et al., 2012; Roldán-Tapia et al., 2007; Tesio et al., 2015; Walteros et al., 2011), evaluaciones de la respuesta electrofisiológica cerebral (Mercado et al., 2013; Samartin-Veiga et al., 2019)

Tabla 4.5. Medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los resultados de la memoria de trabajo de los pacientes con fibromialgia que tomaban o no medicamentos (benzodiacepinas y antidepresivos). También se incluyen los valores P de los ANOVAs de una vía.

	ANOVAs Antidepresivos			ANOVAs Benzodiacepinas		
	Medicación	No medicación	p-Valor	Medicación	No medicación	p- Valor
Span de LNST	4.98 (0.97)	4.90 (1.236)	0.744	4.83 (0.92)	5.00 (1.18)	0.495
PuntuaciónLNST	9.43 (2.50)	9.35 (2.99)	0.887	8.97 (2.42)	9.61 (2.85)	0.299
Span de SST hacia delante	5.61 (0.97)	5.30 (1.22)	0.197	5.59 (1.01)	5.40 (1.14)	0.471
Puntuación SST hacia delante	8.24 (1.66)	7.65 (2.17)	0.159	8.14 (1.66)	7.88 (2.06)	0.557
Span de SST hacia atrás	5.15 (1.13)	4.95 (0.98)	0.384	5.14 (0.95)	5.02 (1.12)	0.624
Puntuación SST hacia atrás	7.17 (1.99)	6.65 (1.86)	0.213	7.10 (1.67)	6.84 (2.06)	0.558
Puntuación SST total	15.41 (2.98)	14.30 (3.71)	0.127	15.24 (2.98)	14.72 (3.56)	0.500
WMI	101.63 (13.31)	100.43 (16.25)	0.706	100.31 (13.29)	101.46 (15.43)	0.734

y técnicas de neuroimagen (Glass et al., 2011; Luerding et al., 2008; Seo et al., 2012)- ha evidenciado que el funcionamiento cognitivo difiere entre pacientes con fibromialgia y controles sanos. En este sentido, los datos disponibles sugieren que el deterioro cognitivo en la fibromialgia podría ser más evidente cuando las demandas cognitivas son elevadas, como ocurre en las tareas de memoria de trabajo, en las que los pacientes tienen que enfrentarse a situaciones que implican competencia de estímulos o que requieren la asignación de recursos cognitivos para procesar distintos tipos de información al mismo tiempo (Glass et al., 2011; Leavitt y Katz, 2006, 2008).

Lo que resulta más interesante en relación con los hallazgos actuales es el papel potencial del gen de la COMT como factor que contribuye al deterioro cognitivo en la fibromialgia. Sorprendentemente, nuestros datos han indicado que las pacientes portadoras del genotipo Val/Val de la COMT mostraron resultados significativamente peores en cuanto a la amplitud del SST hacia atrás, la puntuación del SST hacia atrás, la puntuación total del SST y el WMI en comparación con las participantes sanas portadoras del mismo genotipo de la COMT. Además, observamos que las pacientes con fibromialgia homocigotas de valina obtuvieron resultados significativamente inferiores en la puntuación del SST hacia atrás y del SST total que las pacientes heterocigotas. Por último, al contrario de lo que esperábamos, el genotipo Met/Met (es decir, el de baja actividad enzimática) no se asoció con una mejora en las tareas de memoria de trabajo en la fibromialgia. Aunque faltan estudios previos que relacionen estos factores genéticos con la disfunción cognitiva en la fibromialgia, la relación entre el polimorfismo COMT rs4680 y el funcionamiento de la memoria de trabajo se ha reportado consistentemente en voluntarios sanos (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; de Frías et al., 2005; Dumontheil et al., 2011; Goldberg et al., 2003) y en otras patologías caracterizadas por alteraciones de la memoria de trabajo como la esquizofrenia o el trastorno de estrés postraumático (Díaz-Asper et al., 2008; Egan et al., 2001; Matsuzaka et al., 2017; Mestrovic et al., 2018). Se ha demostrado que los portadores del genotipo Val/Val puntuaban sistemáticamente peor que los individuos portadores de otros genotipos en varias tareas de memoria de trabajo. Estas enfermedades crónicas se han caracterizado por anomalías de la actividad cerebral en el funcionamiento de la corteza prefrontal (CPF) mientras los pacientes realizaban tareas de memoria de trabajo (Chari et al., 2019; Manoach et al., 2000; Morey et al., 2009). Esta evidencia científica está en consonancia con los resultados derivados de un creciente conjunto de investigaciones que indican que la CPF es una región cerebral clave implicada en las alteraciones de la memoria de trabajo en la fibromialgia (Glass et al., 2011; Luerding et al., 2008; 2007; 2014; Seo et al., 2012). En este sentido, Luerding y colaboradores (2008) han informado, utilizando morfometría basada en vóxeles, que los pacientes con fibromialgia con un menor volumen de materia gris en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL) tenían un peor rendimiento en la prueba Block-Tapping Test de Corsi, confirmando

el papel crucial de las regiones cerebrales prefrontales para esta disfunción de la memoria de trabajo. Además, la variación de los niveles de dopamina en la CPF parece estar relacionada con la respuesta neuronal variable de esta región cerebral durante la realización de tareas de memoria de trabajo (De Frias et al., 2010; Egan et al., 2001; Mattay et al., 2003). Se ha sugerido que la diferente actividad enzimática de la COMT parece modular la cantidad de dopamina disponible, ejerciendo un efecto, a su vez, sobre la variabilidad interindividual en la cognición (Savitz et al., 2006). En este sentido, una elevada actividad enzimática de la COMT, como ocurre en los portadores del genotipo Val/Val (Nagel et al., 2008), conduciría a una disminución de los niveles de dopamina en la sinapsis y a una menor actividad en los receptores postsinápticos. En consecuencia, mientras que esta reducción extracelular de la disponibilidad de dopamina estaría relacionada con un empeoramiento de los procesos de memoria de trabajo, la menor actividad de la enzima COMT (es decir, el genotipo Met/Met) parece contribuir al aumento de los niveles de dopamina en la sinapsis y, a su vez, a una mayor eficiencia de la memoria de trabajo (Cools y D'Esposito, 2011). Así, se ha propuesto que el aumento de la dopamina extracelular podría mejorar los síntomas cognitivos en la fibromialgia (Stahl, 2009), debido a la implicación del sistema dopaminérgico en el deterioro cognitivo en este síndrome de dolor crónico (Ceko et al., 2012). No obstante, es importante señalar que la ejecución óptima en tareas de memoria de trabajo requeriría niveles intermedios de dopamina (niveles muy altos o bajos de dopamina tendrían efectos negativos en el rendimiento de la memoria de trabajo) (D'Esposito & Postle, 2015), ya que la relación entre la memoria de trabajo y la disponibilidad de dopamina parece seguir una forma de U invertida (Cools & D'Esposito, 2011; Cools & Robbins, 2004). Esta evidencia previa podría ayudarnos a arrojar luz sobre algunos de los resultados inesperados obtenidos aquí, como los mostrados por los pacientes portadores del genotipo Met/Met en el gen de la COMT que no obtuvieron el mejor rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo. Esto nos lleva a conjeturar que los pacientes de este subgrupo podrían tener potencialmente niveles muy elevados de dopamina, lo que podría perjudicarles para obtener un mejor rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo. Aunque estos datos deberían confirmarse en futuros estudios, nuestros resultados sugieren que la actividad enzimática de la COMT podría modular el rendimiento cognitivo de los pacientes con fibromialgia, principalmente en tareas de memoria de trabajo espacial.

La relación entre la disponibilidad de la dopamina y la disfunción de la memoria de trabajo en la fibromialgia merece una mayor consideración. Los efectos de la actividad enzimática de la COMT sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes con fibromialgia se observaron principalmente en aquellas medidas neuropsicológicas que implicaban capacidades de memoria de trabajo visuoespacial (es decir, el span del SST hacia atrás, la puntuación del SST hacia atrás y la puntuación total del SST), pero no en las que evaluaban los procesos de memoria de trabajo verbal (es decir, el span del LNST y

la puntuación del LNST). La cuestión que se plantea ahora es por qué ese efecto no se reflejó de forma homogénea en todo el conjunto de pruebas de memoria de trabajo aplicadas. La respuesta a esta pregunta puede admitir dos explicaciones complementarias, pero no excluyentes. En primer lugar, tanto la dificultad como la carga cognitiva de una determinada tarea son factores relevantes para detectar alteraciones en el funcionamiento de la memoria de trabajo (Covey et al., 2017; Glass, 2009; Glass et al., 2011; López Zunini et al., 2016). En este sentido, la carga cognitiva generada por las diferentes pruebas de memoria de trabajo utilizadas aquí, el LNST y el SST, parece ser diferente. Se ha reportado consistentemente que las tareas de memoria de trabajo verbal y espacial pueden ser separables por involucrar diferentes conjuntos de recursos (Handley et al., 2002; Jonides et al., 1996; Shah & Miyake, 1996). Con respecto a esto, algunos estudios han indicado que los subprocesos de mantenimiento podrían producir una carga cognitiva similar en las tareas de memoria de trabajo verbal y espacial, pero los subprocesos de actualización (que implican añadir o eliminar representaciones en la memoria de trabajo (véase Bell y colegas (2018)) podrían ser cualitativamente diferentes en ambas tareas (Watter et al., 2010). Estos autores argumentaron que los ítems irrelevantes incluidos en una secuencia de actualización de la memoria de trabajo verbal causaban mayor interferencia proactiva que los incluidos en la memoria de trabajo espacial, ya que el contenido semántico de las tareas verbales puede crear representaciones más duraderas en la memoria de trabajo que los estímulos espaciales. Por otra parte, ciertas tareas espaciales, como el Test de Localización Espacial, requieren no sólo la puesta en marcha de subprocesos de la memoria de trabajo (es decir, de actualización, codificación o mantenimiento) sino también la coordinación de procesos de planificación motora y la integración de la información espacial (Floresco et al., 1997). Esta integración no es necesaria en las tareas de memoria de trabajo verbal. En segundo lugar, se ha informado de que el circuito neural que conecta la CPF y el hipocampo es una vía crucial en las tareas de memoria de trabajo espacial y este circuito podría estar modulado por la neurotransmisión dopaminérgica cortical (Floresco et al., 1997). En esta línea, la evidencia científica de los estudios de neuroimagen ha demostrado que los portadores del genotipo Val/Val tenían una menor “fuerza de conexión” entre el hipocampo y la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) mientras los sujetos realizaban una tarea de memoria visual (Bertolino, Rubino, et al., 2006). Por otra parte, los estudios en primates han mostrado un aumento de los niveles de dopamina extracelular en la CPFDL durante la realización de tareas que requieren la ejecución de procesos relacionados con la memoria de trabajo, principalmente en tareas espaciales (Kodama et al., 2002; Watanabe et al., 1997). Toda esta evidencia experimental parece confirmar la importancia de los niveles de dopamina en la red fronto-temporal durante el procesamiento cognitivo (Thierry et al., 2000), lo que podría proponerse como una explicación tentativa de la disfunción cognitiva que muestran los pacientes con fibromialgia en las pruebas de memoria de trabajo espacial, pero no en las verbales.

Por último, tal y como mostró el análisis realizado en el estudio, la influencia de los genotipos COMT en los resultados neuropsicológicos fue independiente de los síntomas clínicos (es decir, el dolor, la depresión y la ansiedad). Aunque algunos autores han encontrado una influencia de los resultados clínicos en el rendimiento cognitivo en la fibromialgia (Gálvez-Sánchez et al., 2018; Pidal- Miranda et al., 2018; Suhr, 2003), otros no han encontrado esta relación (Glass, 2009; Munguía-Izquierdo et al., 2008; Park et al., 2001; Reyes del Paso et al., 2012; Verdejo-García et al., 2009). Por lo tanto, todavía existe cierto debate sobre esta cuestión. Algunos autores han explicado que los síntomas clínicos, especialmente el dolor, no son el origen de los problemas cognitivos en el síndrome de fibromialgia, sino que son concomitantes a estos (Park et al., 2001). Aunque estos síntomas (depresión o ansiedad) pueden contribuir en cierta medida a la disfunción cognitiva en la fibromialgia, no pueden explicar todo el deterioro que los pacientes muestran en los diferentes dominios cognitivos (Glass, 2009). Esta autora ha argumentado que se necesita aún más investigación para explorar el papel de los síntomas clínicos en la cognición, así como para proporcionar más información sobre los efectos combinados de la fibromialgia con los síntomas clínicos en la cognición.

Hay que tener en cuenta algunas limitaciones relacionadas con otras influencias potenciales para la interpretación de los resultados actuales. En primer lugar, aunque el tamaño de la muestra fue suficiente para obtener una alta potencia estadística, futuros estudios deberían confirmar estas conclusiones utilizando muestras más grandes. En segundo lugar, los efectos de la dopamina sobre la memoria de trabajo son paradójicos (Gibbs y D'Esposito, 2005; D. Kimberg y D'Esposito, 2003), observándose efectos opuestos en estudios similares. Por este motivo, los resultados derivados de este estudio deben tomarse con cautela, ya que se ha observado que la relación entre los genotipos de la COMT y la memoria de trabajo no solo depende de la degradación de la dopamina, sino también de otros genes relacionados con los transportadores de dopamina (Bertolino, Blasi, et al., 2006) o los receptores de dopamina (Gelao et al., 2014; Gosso et al., 2008; Markett et al., 2010; Naef et al., 2017; Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991). Estos genes se han considerado relevantes para la modulación de la transmisión de la dopamina dentro de estructuras neuronales más profundas implicadas en el procesamiento de la memoria de trabajo, como el estriado o la CPF (Bertolino et al., 2010; Zhang et al., 2007). Por otra parte, aunque el análisis de un solo SNP ha proporcionado abundantes pruebas sobre el papel del gen de la COMT en el funcionamiento de la memoria de trabajo, el uso de un enfoque basado en haplotipos podría complementar este análisis debido a su mejor sensibilidad para representar la disponibilidad de dopamina de los sujetos. Por último, aunque se controló estadísticamente el consumo de fármacos que afectaban a la cognición para neutralizar su influencia se recomienda que, en futuras investigaciones, se incluyan únicamente pacientes con fibromialgia que no estén medicados.

4.4.1. Conclusiones

En resumen, nuestros datos son los primeros en establecer un papel de la COMT, un gen implicado en la disponibilidad de la dopamina, en la disfunción de la memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia. Las variaciones genotípicas específicas del gen de la COMT (es decir, los portadores de alelos Val/Val) podrían contribuir a la disminución del rendimiento cognitivo en la fibromialgia, principalmente en las tareas de memoria de trabajo visuoespacial. Estos prometedores datos podrían ayudar a caracterizar y detectar mejor la disfunción de la memoria de trabajo en los pacientes con mayor deterioro cognitivo y contribuir al diseño de tratamientos cognitivos más ajustados para estos pacientes con dolor crónico. No obstante, deberían realizarse futuros estudios basados en los haplotipos de la COMT para explorar con mayor profundidad su influencia en el deterioro de la memoria de trabajo en la fibromialgia, no sólo mediante evaluaciones neuropsicológicas sino también centrándose en los índices neurales que subyacen a esta disfunción cognitiva.

TERCER ESTUDIO

Los potenciales evento-relacionados de la disfunción de la memoria de trabajo están asociados con los genotipos del gen de la catecol O-metiltransferasa (COMT) en el síndrome de la fibromialgia

5.1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es un síndrome crónico caracterizado principalmente por un dolor muscular generalizado e inespecífico (Wolfe et al., 2010). Además del dolor, los pacientes con fibromialgia suelen padecer fatiga (Ferrera et al., 2021; Wolfe et al., 2016), problemas de sueño (Belt et al., 2009), o alteraciones afectivas como ansiedad (Thieme et al., 2004) y depresión (Aparicio et al., 2013; Thieme et al., 2004), entre otros síntomas. Durante los últimos años, el deterioro cognitivo en la fibromialgia está atrayendo la investigación siendo las alteraciones en la memoria de trabajo particularmente sólidas en estos pacientes (Ambrose et al., 2012). Además, se han reportado alteraciones cognitivas en 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 velocidad de procesamiento (Leavitt & Katz, 2008) la memoria a corto plazo (Kim et al., 2012), el control cognitivo (Samartin-Veiga et al., 2019) la flexibilidad cognitiva (Verdejo-García et al., 2009), la ejecución dual (Glass, 2006) y la toma de decisiones emocionales (Walteros et al., 2011). Sin embargo, debido a la complejidad y heterogeneidad de los síntomas en la fibromialgia, los resultados de algunos de estos estudios son inconsistentes (Shmygalev et al., 2014; Suhr, 2003; Thiagarajah et al., 2014; Veldhuijzen et al., 2012). Los perfiles o subgrupos de pacientes se han propuesto como una alternativa para superar estos hechos (de Souza, Goffaux, et al., 2009; Docampo et al., 2013; Torres et al., 2013; Triñanes et al., 2014). Con estos objetivos, los factores genéticos podrían convertirse en biomarcadores útiles en la enfermedad.

Un polimorfismo nucleótido simple (SNP) del gen de la catecol O-metiltransferasa -COMT- (Val158Met o rs4680) es uno de los posibles candidatos asociados, al menos parcialmente, a la variabilidad interindividual de los síntomas físicos, psicológicos o cognitivos en la fibromialgia (Barbosa et al., 2012; Cohen et al., 2009; Desmeules et al., 2014; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Ferrera et al., 2020, 2021; Martínez-Jauand et al., 2013). Brevemente, el genotipo Met/Met del polimorfismo Val158Met del gen de la COMT se ha asociado con un aumento de los puntos sensibles (Barbosa et al., 2012; Cohen et al., 2009; Desmeules et al., 2014; Martínez-Jauand et al., 2013), fatiga (Ferrera et al., 2021), depresión o ansiedad (Desmeules et al., 2012; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012). Por el contrario, hallazgos recientes en relación con el deterioro cognitivo, han indicado que los pacientes con fibromialgia

que portan el genotipo Val/Val se desempeñan peor en tareas de memoria de trabajo que los participantes sanos de control que portan el mismo genotipo (Ferrera et al., 2020). Sin embargo, las pruebas procedentes de los estudios que exploran la influencia de los genotipos de la COMT en el funcionamiento cognitivo están lejos de ser inequívocas (Barnett et al., 2008; Bilder et al., 2004; Bramon et al., 2006; Nolan et al., 2004). En este sentido, algunos autores han propuesto la hipótesis tónica/fásica de la dopamina para intentar resolver estas inconsistencias (Bilder et al., 2004; A. A. Grace, 1991). Brevemente, esta hipótesis propone que el efecto regulador de la dopamina sobre las regiones subcorticales (estructuras clave en el procesamiento cognitivo como el estriado) se produce a través de dos procesos: uno fásico (derivado de la liberación transitoria de dopamina de gran amplitud) y otro tónico (caracterizado por la liberación de dopamina de bajo nivel) (Floresco et al., 2003; A. A. Grace, 1991). Debido a este hecho, los genotipos de la COMT parecen tener efectos diferentes en la red frontoestriada. Mientras que el alelo Met se ha asociado con mayores niveles de dopamina en la corteza prefrontal (CPF) y mayores niveles tónicos de dopamina en las regiones subcorticales (vinculados a la activación del receptor D1), el alelo Val se asoció con menores niveles de dopamina en la CPF y mayores niveles fásicos en las regiones subcorticales (asociados a la activación del receptor D2) (Bilder et al., 2004). Se ha informado de que los individuos portadores del alelo Met (mayores concentraciones tónicas y de dopamina en la CPF) obtuvieron mejores resultados en tareas que requerían estabilidad cognitiva (es decir, mantenimiento de la información) (Bilder et al., 2004; Durstewitz y Seamans, 2008; Nolan et al., 2004). Sin embargo, los participantes que portaban el alelo Val tenían un mayor rendimiento en las tareas que requieren flexibilidad (tareas de actualización o cambio) y un peor rendimiento en las tareas que requieren mantenimiento de la información (Colzato et al., 2010; Drabant et al., 2006; Nolan et al., 2004).

Dado que estos subprocesos de la memoria de trabajo ocurren muy rápidamente, es necesario utilizar técnicas capaces de monitorizar su curso temporal, como los potenciales enveto-relacionados (PER). Esta técnica es una herramienta útil que permite identificar el curso temporal neural de los procesos cognitivos y podría ser adecuada para caracterizar temporalmente las redes afectadas en la memoria de trabajo en el síndrome de fibromialgia. Recientemente, algunos autores han informado de menores amplitudes en el componente P2 parieto-occipital en pacientes con fibromialgia durante una tarea de 2-back (Mercado et al., 2021) que podrían reflejar una alteración en la codificación de la información (Finnigan et al., 2011). Además, la modulación frontal y frontocentral de P2 se ha asociado con procesos de atención ejecutiva en regiones frontales y frontocentrales en participantes sanos (Lubitz et al., 2017; Zhao et al., 2013). Asimismo, Mercado y colaboradores (2021) han informado de amplitudes más reducidas del componente P3 en pacientes con fibromialgia en regiones del cuero cabelludo parieto-occipitales que reflejan una alteración en la memoria de trabajo que implica procesos de sustitución

y de actualización del contexto. Este componente ha sido ampliamente estudiado en relación con la memoria de trabajo y parece estar modulado por la carga cognitiva de la tarea. La amplitud de estos componentes disminuiría mientras la carga de la memoria de trabajo aumenta y viceversa (Covey et al., 2017; Han et al., 2013; Kok, 2001; Pinal et al., 2014; Watter et al., 2001).

Cabe señalar que varios componentes de los PER han mostrado una alta heredabilidad (Anokhin et al., 2010, 2017; Hall et al., 2006, 2009; Katsanis et al., 1997; van Beijsterveldt & van Baal, 2002), aunque la evidencia experimental que vincula los datos de los PER y los polimorfismos genéticos sigue siendo escasa. Sólo unos pocos estudios han intentado relacionar el componente P3 con los diferentes genotipos de la COMT en participantes sanos y en algunas patologías (como la esquizofrenia), apoyando que los individuos portadores del genotipo Val/Val tenían una amplitud significativamente mayor del componente P3 en comparación con los portadores de otros genotipos (Gallinat et al., 2003; Winterer et al., 2004; Winterer, Egan, et al., 2006; Yue et al., 2009). En cambio, hasta donde sabemos, no hay estudios que relacionen los genotipos de la COMT con el componente P2, ni en participantes sanos ni en pacientes con dolor crónico.

A pesar de la alta prevalencia del deterioro cognitivo en la fibromialgia, la utilidad de las metodologías de PER para explorar los subprocesos de la memoria de trabajo y su estrecha asociación con los índices biológicos (es decir, los genotipos de la COMT), la relación entre estas variables no ha sido estudiada hasta la fecha en este síndrome de dolor crónico. Por ello, el objetivo de la presente investigación fue explorar la relación entre los diferentes genotipos del gen de la COMT (portadores de Met/Met, Met/Val y Val/Val) y los índices neurales (PER) en la fibromialgia. En concreto, analizamos el SNP rs4680 del gen de la COMT en pacientes con fibromialgia y en participantes sanos mientras se registraban los índices de los PER y las medidas conductuales en respuesta a una tarea N-back. Basándonos en hallazgos anteriores, esperábamos que los pacientes con fibromialgia mostraran tanto un menor rendimiento en la tarea N-back (mayor tiempo de reacción y porcentaje de errores) como una disminución de las amplitudes P2 y P3. Además, planteamos la hipótesis de que los pacientes portadores de Val/Val del gen de la COMT mostrarían un menor rendimiento conductual y una mayor amplitud de PER que los portadores de Met (es decir, portadores de Met/Met y Met/Val).

5.2. MATERIALES Y MÉTODO

5.2.1. Participantes

Un grupo de 278 mujeres (tanto sanas como pacientes con fibromialgia) se sometió al genotipado del polimorfismo Val158Met/rs4680 del gen de la COMT. De estas participantes, ciento catorce participantes diestras

(Oldfield, 1971) tomaron parte en el experimento (57 pacientes con fibromialgia y 57 participantes sanas de control). Finalmente se analizaron los datos de ciento dos participantes (51 pacientes con fibromialgia y 51 participantes de control), como se explica más adelante. Las pacientes cumplían los criterios diagnósticos de fibromialgia del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 2016 (Wolfe et al., 2016). Los reumatólogos pertenecientes a los hospitales públicos de la Comunidad de Madrid realizaron el diagnóstico de fibromialgia. Se reclutaron entre la Asociación de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica de la Comunidad de Madrid (AFINSYFACRO) y la Asociación de Fibromialgia de Pinto (AFAP). Las participantes controles se reclutaron entre las amigas de las pacientes y por medio de correos electrónicos y anuncios públicos situados a lo largo de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos. Todas las participantes tenían entre 35 y 68 años. Las pacientes con fibromialgia y las del grupo control fueron emparejados por edad ($F_{(1,122)} = 0.577$, $p = 0.449$) y nivel de estudios. ($\chi^2_{(2)} = 1.029$, $p = 0.598$). Las participantes tenían una vista normal o corregida a normal y no tenían antecedentes de trastornos neurológicos psiquiátricos que perjudicaran las funciones cognitivas. Además, ninguno presentaba abuso de alcohol o drogas. Las participantes controles sanas no padecían ninguna condición de dolor crónico. La mayoría de las pacientes con fibromialgia tomaban analgésicos, benzodiacepinas o antidepresivos. Las pacientes que tomaban medicamentos seguían haciéndolo tanto por prescripción médica como por consideraciones éticas.

5.2.2. Medidas de autoinforme y evaluación psicológica

El Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos aprobó este estudio, y siguió todos los requisitos de este Comité. Las participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el experimento. Una vez en el laboratorio, se administraron algunos instrumentos de autoinforme a los participantes justo antes de comenzar la sesión experimental. Las participantes rellenaron el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) (Spielberger et al., 1982) para medir la ansiedad rasgo y estado. Las participantes también completaron el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck et al., 1961), la Escala de Catastrofismo ante el Dolor (PCS) (Sullivan et al., 1995) y el Cuestionario de Miedo al Dolor (FPQ-III) (McNeil & Rainwater, 1998). También completaron una escala visual analógica (EVA) para evaluar tanto la fatiga como el dolor durante la semana anterior, que iba de 10 (el peor dolor/fatiga imaginable) a 0 (ningún dolor/fatiga). Por último, sólo los pacientes con fibromialgia debían completar el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ), un cuestionario específico para evaluar su estado funcional y su salud actual (Rivera y González, 2004).

pletaron la tarea sentados en una silla situada a 60 cm (distancia ojopantalla) de la pantalla. Se pidió a las participantes que pulsaran con su mano derecha un botón de un dispositivo de dos teclas si la respuesta era afirmativa (si el punto coincidía en la misma ubicación que el presentado anteriormente) y otro diferente si era negativa (si el punto estaba en distinta posición que el presentado anteriormente). Esta tarea se configuró de forma que el 50% de las respuestas fueran negativas. El orden de presentación de los estímulos fue semi-aleatorio, de forma que no hubiera más de tres respuestas consecutivas del mismo tipo (afirmativas o negativas). Cada punto ($4,6 \times 4,6$ cm, $4,393^\circ$ de ángulo visual) se presentó en tinta blanca, sobre un fondo negro. Permaneció en la pantalla durante 300 ms. El intervalo entre puntos se fijó en 2050 ms. La respuesta del sujeto sólo se registraba si se producía durante los primeros 2000 ms que seguían a la aparición del punto, por lo que cualquier respuesta dada más allá de ese tiempo se consideraba una omisión. Tanto las tareas de 1 y 2 back se dividieron en 4 bloques de 20 estímulos cada uno para evitar la interferencia por fatiga. Se presentaron un total de 160 estímulos (80 pertenecientes a la condición 1-back y 80 en la condición 2-back). La figura 5.1 muestra un esquema del paradigma experimental utilizado.

5.2.4. Registro electrofisiológico

La actividad eléctrica cerebral se registró utilizando un gorro de electrodos (ElectroCap International) con 60 electrodos de cuero cabelludo distribuidos homogéneamente. Todos estos electrodos estaban referenciados con los mastoides. Los movimientos oculares verticales y horizontales se controlaron mediante un registro electrooculográfico (EOG). Los electrodos se colocaron infra y supraorbitalmente al ojo izquierdo (EOG vertical). Otro par de electrodos se situó en el canto externo de cada ojo (EOG horizontal). Se colocó un electrodo de tierra en el gorro de electrodos entre Fpz y Fz. Todas las impedancias de los electrodos se mantuvieron por debajo de $5 \text{ k}\Omega$. Se aplicaron filtros de paso de banda en línea de 0.1 a 40 Hz (3 dB para 6 B/octava roll-off) para los amplificadores de registro. Además, los datos se filtraron digitalmente con un filtro de paso bajo de 24 dB/octava de 30 Hz. Los canales digitalizaron continuamente los datos a una frecuencia de muestreo de 500 Hz durante toda la sesión de grabación. El preprocesamiento *offline* se realizó con el software Brain Vision Analyzer (Brain Products). El registro continuo se dividió en épocas de 1000 ms para cada ensayo, comenzando 200 ms antes del inicio del estímulo. La eliminación de artefactos del EOG se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Gratton y colaboradores (1983). También se llevó a cabo la corrección de la línea base y la inspección visual del EEG, eliminando las épocas con artefactos para los análisis posteriores. Se eliminaron los datos de doce participantes (6 participantes con fibromialgia y 6 controles sanos) debido a la alta tasa de ensayos con artefactos (más del 50%). En lo que respecta al grupo de fibromialgia, este rechazo de artefactos condujo a una media de ensayos

admitidos del 78.18% (media = 62.55; SD = 10.07) para la condición de 1-back y del 73.60% (media = 58.88; SD = 8) para la condición de 2-back. La media de ensayos admitidos para los participantes controles sanos fue del 73.30% (media = 58.64; SD = 11.65) para la condición de 1-back y del 71.07% (media = 56.86; SD = 15.90) para la condición de 2-back. Los promedios de los PER se clasificaron según cada grupo de participantes (pacientes con fibromialgia y participantes sanos de control) y la condición N-back (1-back y 2-back). Por último, también se registraron los resultados conductuales derivados del desempeño de la tarea (porcentaje de errores (PE) y tiempos de reacción (RT)).

5.2.5. Genotipado del polimorfismo rs4680 del gen de la COMT y análisis de control

Las muestras de saliva se recogieron en tubos de recogida según procedimientos estandarizados. Se pidió a los participantes que no comieran, bebieran o masticaran chicle durante una hora antes de la recogida de muestras. Inmediatamente después de la recogida, las muestras se almacenaron a -20°C hasta su análisis. El ADN genómico se extrajo de 5 ml de saliva utilizando un kit REALPURE Saliva RBMEG06 (Durviz, Valencia, España) según el protocolo del fabricante. El ADN resultante se diluyó a 100–1000 ng/μl, utilizando tampón 1× Tris-EDTA (TE) (Sigma-Aldrich, Dorset, Reino Unido) y se evaluó su pureza y concentración utilizando un espectrofotómetro NanoDrop™ ND1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido). Los polimorfismos de la COMT se genotiparon mediante un análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real utilizando ensayos de genotipificación SNP TaqMan® prediseñados para polimorfismos rs4680 (Thermo Fisher Scientific Inc, Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido). Los ensayos de genotipado SNP TaqMan® utilizan la química de la nucleasa TaqMan® 5' para amplificar y detectar polimorfismos específicos en muestras de ADN genómico purificado. Cada ensayo permite el genotipado de individuos para un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). Cada ensayo de genotipado TaqMan® SNP contiene (A) cebadores forward y reverse específicos de la secuencia para amplificar la secuencia polimórfica de interés y (B) dos sondas TaqMan® minor groove binder (MGB) con quenchers no fluorescentes (NFQ): una sonda marcada con VIC™ para detectar la secuencia del alelo 1 y una sonda marcada con FAM™ para detectar la secuencia del alelo 2. La amplificación se realizó con un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, Reino Unido) en la Unidad de Genómica del Centro de Apoyo Tecnológico (CAT) de la Universidad Rey Juan Carlos. Todos los genotipos se determinaron por duplicado.

A continuación, se utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2) para evaluar la distribución de los genotipos entre los pacientes y los participantes sanos de control para cumplir el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

5.2.6. Detección y cuantificación de los PER: Componentes P2 y P3

Para identificar y posteriormente cuantificar los componentes P2 y P3 de los PER, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) basado en la matriz de covarianza. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en numerosos estudios por sus ventajas sobre el análisis basado en la inspección visual de los grandes promedios, ya que permite evitar la subjetividad a la hora de seleccionar las ventanas temporales en la señal del EEG (Dien, 2012; Dien & Frishkoff, 2005). En primer lugar, el PCA temporal (tPCA) calcula la covarianza entre todos los puntos temporales de los PER, que tiende a ser alta entre los puntos temporales involucrados en el mismo componente, y baja entre los que pertenecen a diferentes componentes de los PER. La puntuación del factor temporal (TF), el parámetro derivado del tPCA en el que se pueden cuantificar los factores temporales extraídos, está relacionada linealmente con la amplitud de los componentes (en este caso, P2 y P3). La decisión sobre el número de factores a extraer se llevó a cabo mediante la aplicación el *scree test* (Cliff, 1987). Los factores seleccionados se rotaron mediante la rotación Promax, como se recomendó anteriormente (Dien et al., 2005).

5.2.7. Análisis sobre los PER, el comportamiento y los genotipos del gen de la COMT

Dado que la superposición de señales también puede producirse a nivel espacial, también se llevó a cabo un PCA espacial (sPCA) de los dos TF extraídos relacionados con P2 y P3. Así, mientras que el tPCA determina los componentes a lo largo del tiempo, el sPCA los separa a lo largo del espacio (es decir, el cuero cabelludo). Cada factor espacial (SF) o región del cuero cabelludo reflejaría idealmente uno de los procesos neuronales concurrentes que subyacen a cada TF. Por lo tanto, este sistema de configuración y cuantificación de las regiones del cuero cabelludo es preferible a una subdivisión a priori en regiones fijas del cuero cabelludo. En este caso, las puntuaciones de los SF reflejan la amplitud de todo el factor espacial o la región del cuero cabelludo del electrodo. Esta agrupación regional también se determinó mediante un sPCA basado en la matriz de covarianza y la decisión sobre el número de factores a extraer se basó también en el *scree test*. Igualmente, los FE extraídos se sometieron a la rotación Promax.

Los efectos experimentales se analizaron utilizando varios ANOVAs de medidas repetidas para explorar la influencia del grupo (dos niveles: pacientes con fibromialgia y participantes sanos), la condición de carga cognitiva (dos niveles: 1- back y 2-back) y los genotipos de la COMT (tres niveles: Met/Met, Met/Val y Val/Val) en las puntuaciones del FT correspondientes a los componentes P2 y P3. Así, la carga de la tarea se incluyó como factor intra-sujeto y el grupo de participantes y los genotipos COMT lo hicieron como factores

inter-sujetos. En cuanto a los resultados conductuales (PE y RT), también se calcularon ANOVAs de medidas repetidas incluyendo el grupo y los genotipos COMT como factores entre sujetos y la carga de la tarea como factor dentro del sujeto. Se detectaron las respuestas por encima de 2000ms o por debajo de 200ms y se eliminaron de los análisis. Se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser (GG) para ajustar los grados de libertad de los cocientes F y para superar las violaciones de esfericidad. Se realizaron comparaciones post hoc para determinar la significación de los contrastes por pares utilizando el ajuste de Bonferroni ($\alpha = 0.05$) para controlar la tasa de error de tipo I. Los tamaños del efecto se calcularon mediante el método de eta-cuadrado parcial (η^2_p).

También se realizaron varios análisis de control para controlar el posible efecto de las benzodiacepinas y los antidepresivos dentro del grupo de pacientes con fibromialgia. Se calcularon ANOVAs sobre los componentes de los PER(P2 y P3) y las medidas conductuales (RT y PE), incluyendo como factor a los pacientes con fibromialgia que utilizaban y no utilizaban determinados medicamentos (benzodiacepinas y antidepresivos). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete SPSS (v.25.0; SPSS Inc., Chicago; IL).

5.3. RESULTADOS

5.3.1. Frecuencias del polimorfismo COMT

Los datos estadísticos relativos a las distribuciones de genotipos y frecuencias alélicas del gen de la COMT considerando cada grupo de participantes pueden observarse en la Tabla 5.1. La distribución de frecuencias del polimorfismo Val158Met cumplió el HWE para ambos grupos, tanto las participantes sanas ($\chi^2 = 0,630$; $p = 0,427$) y las pacientes con fibromialgia ($\chi^2 = 1,305$; $p = 0,253$).

Tabla 5.1. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen COMT en las pacientes con fibromialgia y las participantes controles sanas.

Genotipo	Frecuencias de los genotipos n (%)		Frecuencia de alelos		
	Controles (n=57)	Fibromialgia (n=57)	Controles (n=57)	Fibromialgia (n=57)	
Val/Val	20 (35.1)	19 (33.34)	Val	0.43	0.44
Met/Val	25 (43.85)	24 (42.10)	Met	0.57	0.56
Met/Met	12 (21.05)	14 (24.56)			
p-valor HWE	0.427	0.253			

5.3.2. Análisis de los datos demográficos, clínicos y psicológicos

Los resultados derivados de los ANOVAs mostraron que las pacientes con fibromialgia puntuaron significativamente más alto en el BDI ($F_{(1,112)} = 63.28$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.361$), STAI-Rasgo ($F_{(1,112)} = 56.47$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.335$), STAI-Estado ($F_{(1,112)} = 32.90$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.227$), VAS de fatiga ($F_{(1,112)} = 99.70$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.471$), VAS de dolor ($F_{(1,112)} = 589.33$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.586$), PCS total ($F_{(1,112)} = 52.11$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.318$) y sus subescalas (PCS rumiación ($F_{(1,112)} = 12.72$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.102$), PCS magnificación ($F_{(1,112)} = 39.98$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.263$), PCS desesperanza ($F_{(1,112)} = 90.80$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.448$)) y FPQ menor ($F_{(1,112)} = 5.44$, $p = 0.021$, $\eta^2_p = 0.046$) que las participantes controles sanas. No hubo diferencias significativas en el miedo al dolor total ($F_{(1,112)} = 1.31$, $p = 0.254$), severo ($F_{(1,112)} = 2.91$, $p = 0.090$) o médico ($F_{(1,112)} = 0.61$, $p = 0.436$). Los detalles completos correspondientes a los datos sociodemográficos, de medicación y clínicos de cada grupo de participantes se muestran en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Medias y desviaciones estándar de la edad, el nivel de ansiedad rasgo y estado, depresión, dolor, el consumo de drogas y el nivel educativo de cada grupo de participantes. También se incluyen los valores P para cada contraste estadístico.

Variables Clínicas	Fibromialgia	Controles	p-valor
Edad	51.33 (7.45)	50.18 (8.77)	0.975
STAI			
STAI-Rasgo	67.47 (27.58)	29.51 (26.33)	0.001
STAI-Estado	50.54 (28.075)	23.23 (22.46)	0.001
BDI	18.33 (11.01)	5.74 (4.65)	0.001
EVA Dolor	6.01 (2.08)	1.46 (1.76)	0.001
EVA Fatiga	6.21 (2.39)	1.99 (2.09)	
FIQ	53.29 (16.75)	-	-
PCS Total	57.95 (25.20)	26.19 (21.62)	0.001
PCS Rumiación	50.21 (28.89)	31.77 (26.22)	0.001
PCS Magnificación	65.70 (24.45)	38.70 (20.99)	0.001
PCS Desesperanza	63.77 (24.20)	25.19 (18.67)	0.001

Variables Clínicas	Fibromialgia	Controles	p-valor
FPQ-III Total	78.61 (25.36)	74.04 (13.30)	0.254
FPQ-III Severo	35.95 (11.76)	32.88 (6.77)	0.090
FPQ-III Menor	21.79 (8.51)	18.63 (5.65)	0.021
FPQ-III Médico	23.58 (8.09)	22.51 (6.42)	0.436
Consumo de fármacos			
Antidepresivos (%)	52.6	1.8	0.001
Analgésicos (%)	57.9	1.8	0.001
Benzodiacepinas (%)	15.8	1.8	0.008
Otros (%)	66.7	29.8	0.001
Nivel educativo			
Estudios primarios (%)	7.02	3.5	
Nivel medio (%)	45.61	52.7	0.598
Estudios superiores (%)	47.37	43.8	

5.3.3. Detección, caracterización espacio-temporal y cuantificación de P2 y P3

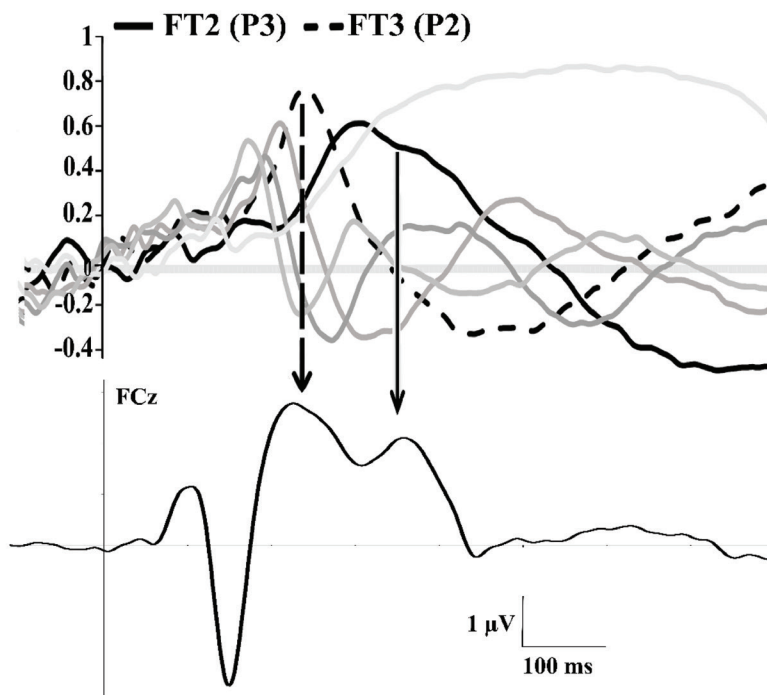
Siguiendo el procedimiento descrito en la sección del Método, tras la aplicación del tPCA, se extrajeron cinco TFs de los PER (véase la Figura 5.2 para la correspondencia entre los componentes P2 y P3 y los TFs derivados del tPCA). De acuerdo con la latencia máxima del factor y la distribución topográfica, asociamos el TF3 con el componente P2 y el TF2 con el componente P3 (con picos en torno a los 200ms y 300ms, respectivamente). Posteriormente, derivado de la aplicación del sPCA, se extrajeron 3 factores espaciales de cada TF P3: SF1 (regiones parieto-occipitales-occipitales), SF2 (regiones frontales) y SF3 (regiones frontocentrales); y P2: SF1 (regiones parieto-occipitales-occipitales), SF2 (regiones frontocentrales) y SF3 (regiones frontales).

5.3.4. Efectos experimentales sobre los componentes de los PER: P2 y P3

Análisis de P2. Como puede verse en las figuras 5.3 y 5.4, se muestran los grandes promedios con los resultados experimentales más relevantes para

Figura 5.2. A) tPCA: Cargas factoriales tras la rotación Promax. El TF2 (componente P3) se destaca en línea continua negra y el FT3 (componente P2) se dibuja en línea discontinua negra. B) Mapa de distribución de los componentes P2 y P3.

A)



B)

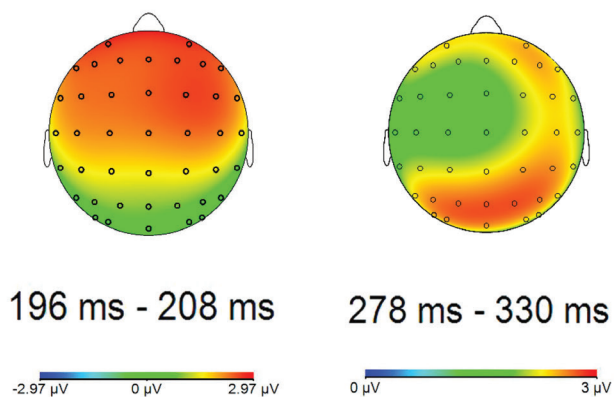
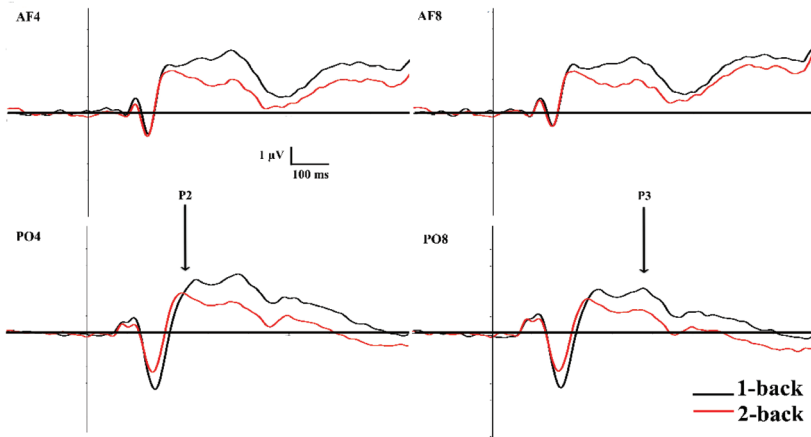


Figura 5.3. Grandes promedios de la comparación de la carga de la memoria de trabajo (las líneas negras representan la condición de 1-back y en rojo la condición de 2-back) entre los electrodos anteriores (AF4 y AF8) y parieto-occipitales (PO4 y PO8) **A)** y la comparación del grupo (la línea roja representa el grupo control sano y la línea negra muestra la actividad de las pacientes con fibromialgia) en los análisis de los electrodos frontocentrales (FC3 y FC5) y parieto-occipitales (PO3 y PO5) **B).**

A)



B)

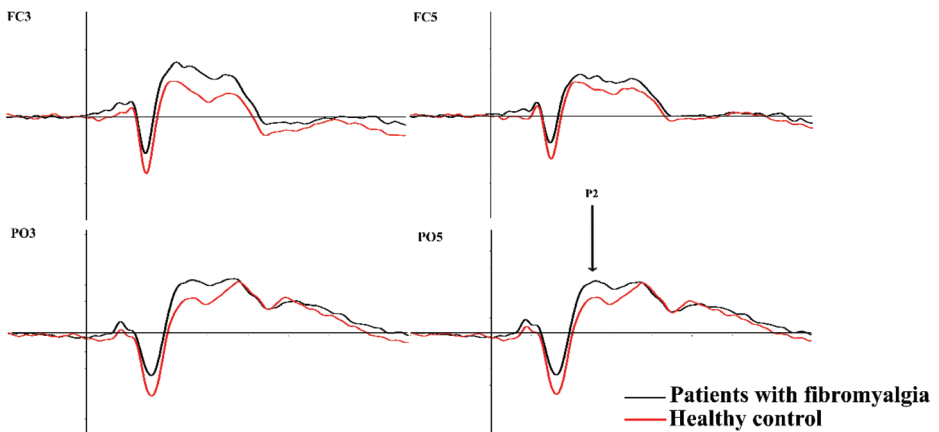
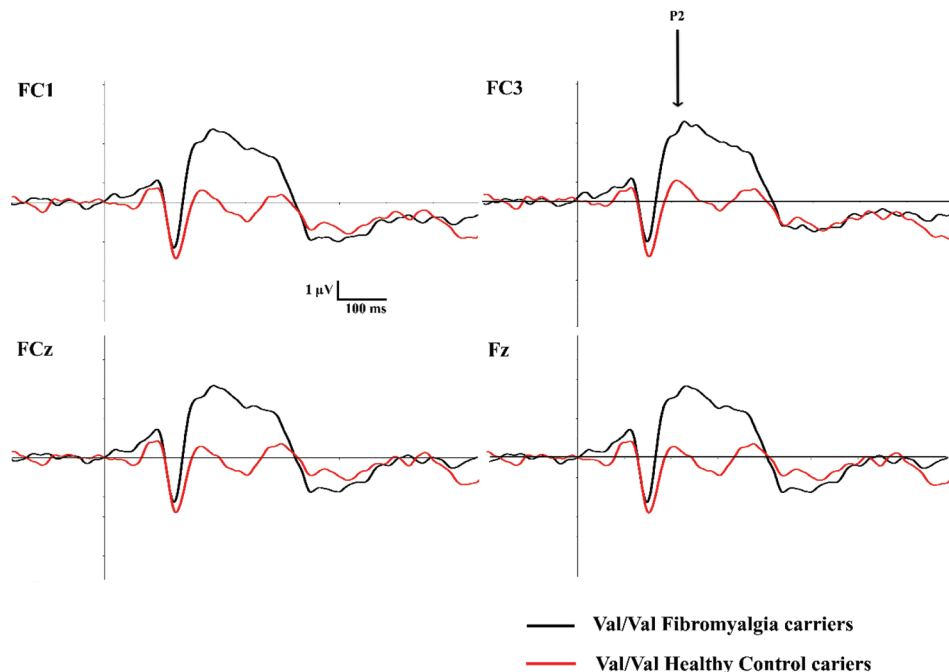


Figura 5.4. Grandes promedios de una selección de electrodos frontocentrales entre los participantes con fibromialgia (línea negra) y las participantes sanas (línea roja) portadores del genotipo Val/Val.



el componente P2. Los ANOVAs mostraron un efecto principal de la carga de la memoria de trabajo en dos regiones diferentes del cuero cabelludo de P2: parieto-occipital (SF1) ($F_{(1,96)} = 12.540$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.116$) y frontal P2 (SF3) ($F_{(1,96)} = 13.337$, $p = 0.0001$, $\eta^2_p = 0.122$). En ambas regiones o SFs, la condición de alta carga (tarea de 2-back) provocó amplitudes más bajas en P2 que la condición de 1-back (Figura 5.3A). Además, los análisis estadísticos revelaron un efecto principal del grupo para el P2 parieto-occipital ($F_{(1,96)} = 4.193$, $p = 0.043$, $\eta^2_p = 0.042$) y el P2 frontocentral (SF2) ($F_{(1,96)} = 4.334$, $p = 0.04$, $\eta^2_p = 0.043$). En este caso, las pacientes con fibromialgia mostraron mayores amplitudes en P2 (tanto en las regiones parieto-occipitales como en las frontocentrales) que las participantes controles sanas (Figura 5.3B). Por último, también encontramos un efecto de interacción entre el gen de la COMT y el grupo ($F_{(2,96)} = 3.740$, $p = 0.027$, $\eta^2_p = 0.072$). En concreto, los análisis post-hoc revelaron que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val mostraban mayores amplitudes P2 que las controles con el mismo genotipo ($p = 0.001$; Figura 5.4). No se encontraron otras

comparaciones significativas (véase la Tabla 5.3 para toda la información estadística de este TF).

Análisis de P3. Los ANOVAs revelaron un efecto principal de la carga de la memoria de trabajo para la P3 parieto-occipital (SF1) ($F_{(1,96)} = 35.048$, $p = 0.0001$, $\eta^2_p = 0.267$) y la P3 frontal (SF2) ($F_{(1,96)} = 13.100$, $p = 0.0001$, $\eta^2_p = 0.120$). En ambos casos, las amplitudes de P3 para la condición de 2-back fue menor que la condición de 1-back (Figura 5.3A). Inesperadamente, los análisis estadísticos no han informado de ninguna relación significativa entre los genotipos de la COMT y las amplitudes P3 en ninguna región del cuero cabelludo. Asimismo, tampoco se encontró un efecto significativo entre las amplitudes P3 y el grupo (para más detalles estadísticos, véase la Tabla 5.3).

5.3.5. Datos conductuales

Las medias para el RT y los PE de la tarea N-back (separados por grupo de participantes), pueden verse en la Tabla 5.3. Los ANOVAs de medidas repetidas mostraron un efecto principal de la carga de la tarea para el RT ($F_{(1,98)} = 431.018$, $p = 0.0001$, $\eta^2_p = 0.815$), revelando que la condición de 2-back causó un RT más lento que la condición de 1-back. Del mismo modo, los PE para la condición de 2-back fueron mayores que los asociados a la condición de 1-back ($F_{(1,98)} = 269.287$, $p = 0.0001$, $\eta^2_p = 0.733$). Además, los ANOVAs arrojaron un efecto principal del Grupo tanto para el RT ($F_{(1,98)} = 5.709$, $p = 0.019$, $\eta^2_p = 0.055$) como para el PE ($F_{(1,98)} = 8.069$, $p = 0.005$, $\eta^2_p = 0.078$). En ambos casos, las pacientes con fibromialgia mostraron un peor rendimiento conductual (es decir, una mayor PE y un RT más lento) que las participantes sanas. Por último, no se encontraron diferencias significativas en ninguna variable conductual con respecto a los genotipos.

5.3.6. Efectos de la medicación sobre los datos electrofisiológicos y conductuales en el grupo de pacientes con fibromialgia

Por último, los ANOVAs que incluían el uso de fármacos psicotrópicos (es decir, benzodiacepinas y antidepresivos) dentro del grupo de fibromialgia, no alcanzaron diferencias estadísticas ($p > 0.05$) para ninguno de los datos recogidos (PER o datos conductuales). Los detalles estadísticos completos se encuentran en la Tabla 5.5.

Tabla 5.3. Descripción de los factores espaciales pertenecientes a los factores temporales TF3 (componente PER P2) y TF2 (componente PER P3), así como su pico (ms) y su distribución en el cuero cabelludo. También se muestran los resultados de los ANOVAs para cada factor espacial, g.l. = grados de libertad.

Factor Temporal	Pico	Distribución en el cuero cabelludo	ANOVA CARGA (g.l.=1,96)	ANOVA COMT (g.l.=2,96)	ANOVA GRUPO (g.l.=1,96)	ANOVA COMT por Grupo (g.l.=2,96)
TF3 (P2)	200ms	SF1 (parieto-occipital)	F = 12.540,	F = 1.823,	F = 4.193,	F = 2.944,
		SF2 (frontocentral)	p = 0.001	p = 0.167	p = 0.043	p = 0.057
		SF3 (frontal)	F = 0.288,	F = 0.371,	F = 4.334,	F = 3.740,
			p = 0.593	p = 0.691	p = 0.040	p = 0.027
			F = 13.337,	F = 1.233,	F = 1.095,	F = 2.830,
			p = 0.0001	p = 0.296	p = 0.298	p = 0.064
TF2 (P3)	280ms	SF1 (parieto-occipital)	F = 35.048,	F = 1.732,	F = 0.003,	F = 0.430,
		SF2 (frontocentral)	p = 0.0001	p = 0.182	p = 0.957	p = 0.652
		SF3 (frontal)	F = 13.100,	F = 1.068,	F = 0.017,	F = 0.576,
			p = 0.0001	p = 0.348	p = 0.896	p = 0.563
			F = 1.371,	F = 0.505,	F = 0.698,	F = 0.588,
			p = 0.245	p = 0.605	p = 0.644	p = 0.342

Tabla 5.4. Medias y desviaciones estándar (entre paréntesis) de los tiempos de reacción (RT) y el porcentaje de errores (PE) para cada condición (1-back y 2-back) para las pacientes con fibromialgia y las participantes controles sanas.

	Carga	RT (ms)	PE
Controles sanos	1-back	464.33 (70.96)	0.077 (0.04)
	2-back	714.13 (115.45)	0.348 (0.16)
Pacientes con fibromialgia	1-back	513.31 (103.56)	0.126 (0.13)
	2-back	752.05 (119.37)	0.436 (0.19)

Tabla 5.5. Valores P relacionados con los efectos de la medicación (benzodiacepinas y antidepresivos) sobre el comportamiento (porcentaje de errores y tiempos de reacción) y la actividad electrofisiológica (P2 y P3) tras controlar el uso de psicofármacos dentro del grupo de fibromialgia.

	ANOVAs Antidepresivos	ANOVAs Benzodiacepinas
Datos electrofisiológicos		
P2		
Parieto-occipital (SF1)	$F_{(1,49)} = 0.098$, $p = 0.756$	$F_{(1,49)} = 0.535$, $p = 0.468$
Frontocentral (SF2)	$F_{(1,49)} = 0.125$, $p = 0.725$	$F_{(1,49)} = 0.033$, $p = 0.857$
Anterior (SF3)	$F_{(1,49)} = 0.035$, $p = 0.852$	$F_{(1,49)} = 0.986$, $p = 0.326$
P3		
Parieto-occipital (SF1)	$F_{(1,49)} = 0.151$, $p = 0.699$	$F_{(1,49)} = 1.453$, $p = 0.234$
Anterior (SF2)	$F_{(1,49)} = 0.216$, $p = 0.644$	$F_{(1,49)} = 0.0001$, $p = 0.984$
Frontocentral (SF3)	$F_{(1,49)} = 0.211$, $p = 0.648$	$F_{(1,49)} = 0.596$, $p = 0.444$
Datos conductuales		
Porcentaje de errores	$F_{(1,49)} = 2.426$, $p = 0.126$	$F_{(1,49)} = 0.263$, $p = 0.611$
Tiempo de Reacción	$F_{(1,49)} = 3.208$, $p = 0.079$	$F_{(1,49)} = 0.023$, $p = 0.881$

5.4. DISCUSIÓN

En la presente investigación hemos utilizado un paradigma N-back espacial para explorar cómo diferentes índices de la capacidad de la memoria de trabajo (PER y conductuales) pueden ser modulados por diferentes genotipos del gen de la COMT en pacientes con fibromialgia. Por un lado, independientemente del genotipo de la COMT, las pacientes con fibromialgia mostraron una mayor tasa de errores y tiempos de reacción más largos en la tarea de memoria de trabajo que las participantes sanas. Con respecto a los genotipos de la COMT, las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val mostraron mayores amplitudes del P2 frontocentral en comparación con las portadoras sanas de Val/Val. En cambio, no se encontraron diferencias significativas en ninguna región del cuero cabelludo cuando se comprobó la relación entre los genotipos de la COMT y las amplitudes P3. Hasta donde sabemos, los presentes hallazgos son los primeros que relacionan los índices electrofisiológicos y la actividad de la COMT en pacientes con dolor crónico.

Nuestros datos han demostrado que las pacientes con fibromialgia con el genotipo Val/Val presentaban un aumento significativo de las amplitudes del P2 frontocentral en comparación con las controles sanas con el mismo genotipo. Este patrón neural distintivo parece ser independiente de la influencia del consumo de fármacos. Los datos derivados de varias fuentes científicas pueden ayudar a entender este hallazgo. Por un lado, se ha observado que la reducción de los niveles sinápticos de dopamina y la reducción de la actividad de los receptores asociados a los portadores homocigóticos de valina parecen estar relacionados con un rendimiento significativamente peor en tareas de memoria de trabajo en participantes sanos (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; de Frias et al., 2005; Dumontheil et al., 2011) y en pacientes con fibromialgia (Ferrera et al., 2020). Estos datos se han explicado por la reducción de la eficiencia de la transmisión neuronal asociada a los portadores de valina (De Frias et al., 2010) debido a un aumento del ruido cortical en regiones cerebrales prefrontales y frontocentrales (Gallinat et al., 2003; Winterer, Musso, et al., 2006). El ruido cortical se manifestaría por una actividad cortical menos focalizada o por una mayor ineficacia de los circuitos corticales, mostrando una hiperactivación de los mismos (Winterer, Egan, et al., 2006; Winterer & Weinberger, 2004) donde los niveles excesivos de ruido pueden conducir a dificultades en el procesamiento de la información (Faisal et al., 2008). El aumento del ruido cortical durante las tareas cognitivas también se ha reportado en pacientes con esquizofrenia (Winterer et al., 2004), personas mayores (Voytek et al., 2015), así como en la fibromialgia (González-Villar, Samartin-Veiga, et al., 2017) sugiriendo que puede estar subyaciendo al deterioro cognitivo en estas patologías. En conexión con los presentes resultados, la actividad frontal y frontocentral del componente P2 parece estar implicada en los procesos de atención ejecutiva (Lubitz et al., 2017; Zhao et al., 2013) y el aumento de las amplitudes de este componente en las pacientes con

fibromialgia que portan el genotipo Val/Val podría estar mostrando un reflejo de una menor eficiencia (debido al mayor ruido cortical). Esta mayor activación podría estar reflejando la puesta en marcha de un mecanismo de compensación por parte de las participantes portadoras del genotipo Val/Val (Winterer, Musso, et al., 2006). Sin embargo, sólo les permite tener un rendimiento similar (no superior) al del resto de participantes.

En nuestro estudio, aunque los efectos compensatorios son más evidentes en las pacientes con fibromialgia que portan el genotipo Val/Val, este efecto parece ser general en las pacientes con fibromialgia independientemente de su genotipo, como han informado otros estudios experimentales (Bangert et al., 2003; Glass et al., 2011). Este proceso compensatorio en las pacientes es ineficaz, ya que su rendimiento es significativamente peor que el del grupo de controles sanas. Estos datos están en consonancia con diversas evidencias experimentales que informan de un claro deterioro del rendimiento de la memoria de trabajo en la fibromialgia utilizando diversas metodologías: PER (Mercado et al., 2013, 2021; Samartin-Veiga et al., 2019), test neuropsicológicos (Di Tella et al., 2015; S.-H. Kim et al., 2012; Roldán-Tapia et al., 2007; Tesio et al., 2015; Walteros et al., 2011) o técnicas de neuroimagen (Glass et al., 2011; Luerding et al., 2008; Seo et al., 2012). Con respecto al aumento de las amplitudes parieto-occipitales en el componente P2 en pacientes con fibromialgia, nuestros resultados no replican un estudio actual que utiliza una metodología similar (Mercado et al., 2021) que encuentra unas amplitudes menores en los pacientes durante la ejecución de una tarea verbal de N-back. Algunas diferencias podrían explicar esta discrepancia en estos resultados, ya que el presente estudio explora la memoria de trabajo espacial, mientras que Mercado y sus colaboradores (2021) utilizaron una tarea de N-back verbal. Algunos autores han intentado desentrañar la respuesta electrofisiológica en tareas de N-back verbal y espacial, encontrando que las tareas verbales generan más amplitudes negativas que las espaciales en los electrodos posteriores entre 150-250ms (Y. N. Chen & Mitra, 2009). Por ello, nuestros datos no son contrarios a esta investigación, sino que podrían ser complementarios.

Sorprendentemente, nuestros resultados no revelaron una relación entre los genotipos COMT y las amplitudes del componente P3. Lo mismo ocurre con los resultados conductuales, ya que los genotipos de la COMT no parecen modular el rendimiento cognitivo de nuestros participantes. Estos datos no encajan con la amplia evidencia experimental previa que indica que los participantes portadores del genotipo Val/Val del gen de la COMT mostraban mayores amplitudes del componente P3 que los demás portadores del genotipo (Golimbet et al., 2006; Winterer et al., 2004; Winterer, Egan, et al., 2006; Yue et al., 2009) y un peor rendimiento en las tareas (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; Goldberg et al., 2003; Malhotra et al., 2002). Estos resultados inesperados podrían admitir varias explicaciones complementarias. Por un lado, los efectos de la dopamina sobre la memoria de trabajo suelen ser paradójicos

(Gibbs y D'Esposito, 2005; D. Kimberg et al., 1997) y la hipótesis tónica/fásica de la dopamina (Bilder et al., 2004; A. A. Grace, 1991), podría ayudarnos a entender estos resultados. Derivado de esta teoría, se ha informado de que los genotipos del gen de la COMT podrían tener diferentes consecuencias en el rendimiento cognitivo. Los individuos portadores del alelo Met tienen un mayor rendimiento en tareas que requieren estabilidad cognitiva (es decir, mantenimiento de la información) (Bilder et al., 2004; Durstewitz & Seamans, 2008; Nolan et al., 2004), mientras que los individuos portadores del alelo Val tienen mejores puntuaciones en tareas que requieren flexibilidad (tareas de actualización o cambio) (Colzato et al., 2010; Drabant et al., 2006; Nolan et al., 2004). En este sentido, el componente P3 en tareas de memoria de trabajo se ha asociado de forma consistente con los subprocesos de actualización y cambio (Y. Chen et al., 2008; Donchin & Coles, 1988; Mercado et al., 2021; Polich, 2003). En el caso de la conducta, algunos autores han propuesto que las tareas N-back no serían sensibles para desentrañar estos subprocesos de la memoria de trabajo ya que estas tareas requieren tanto el mantenimiento en el tiempo (estabilidad) como la actualización de los estímulos actuales con información novedosa (flexibilidad) (Bilder et al., 2004). Estos hechos podrían explicar la ausencia de la modulación de los genotipos de la COMT en el componente P3 o en los datos conductuales. Es probable que los efectos fisiológicos diferenciales del alelo Val, que se asocian a un mejor rendimiento en las tareas de actualización y cambio, den lugar a una actividad electrofisiológica y conductual diferente a la esperada. En este sentido, serían necesarios estudios que utilicen tareas que aislen efectivamente las demandas asociadas a los subprocesos de mantenimiento y actualización para comprender y caracterizar mejor la relación entre estos subprocesos de la memoria de trabajo y los genotipos de la COMT.

Por otro lado, la selección del polimorfismo rs4680 o Val158Met del gen de la COMT en este estudio es poco probable que cubra toda la variación genética que interviene en los diferentes subprocesos de la memoria de trabajo. Hemos seleccionado este polimorfismo por su estrecha asociación con la gravedad de los síntomas (físicos, cognitivos y afectivos) en el síndrome de fibromialgia (Barbosa et al., 2012; Cohen et al., 2009; Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; Ferrera et al., 2020, 2021; Martínez-Jauand et al., 2013), así como su asociación con la variabilidad interindividual en la capacidad de memoria de trabajo (Aguilera et al., 2008; Bruder et al., 2005; de Frías et al., 2005; Goldberg et al., 2003). Sin embargo, se ha sugerido que los efectos genéticos sobre la memoria de trabajo tienen un efecto aditivo sobre la regulación de la dopamina en las redes neuronales implicadas en este proceso. Este efecto aditivo implicaría la influencia de varios genes relacionados con la regulación de la dopamina a diferentes niveles (DRD4, DRD1, DRD2 o DAT, entre otros) (Bertolino et al., 2010; Bertolino, Blasi, et al., 2006; Blasi et al., 2015; Fazio et al., 2018; Herrmann et al., 2007; Karlsgodt et al., 2011; Marco-Pallarés et al., 2009; Ott & Nieder, 2016; Savitz et al., 2006; Selvaggi et al., 2018; Xu et al.,

2007; Y. Zhang et al., 2007), que previsiblemente podrían afectar de manera crucial a los resultados de nuestro estudio (amplitudes de los PER-componente P3- y comportamiento).

Hay que tener en cuenta algunas limitaciones con respecto a los presentes resultados. Futuros estudios deberían confirmar estas conclusiones utilizando muestras más grandes y usando haplotipos de la COMT. En este sentido, el uso de un único SNP puede tener efectos pequeños sobre el rasgo estudiado (Fridley & Biernacka, 2011), siendo necesario el uso de muestras más grandes o el uso de varios SNPs que formen haplotipos que pueden tener un mayor efecto sobre la función del gen que las variaciones no sinónimas (Nackley et al., 2006). En segundo lugar, nuestro estudio se ha realizado con participantes europeos. Como se ha observado en otras investigaciones (Wang et al., 2013), el efecto del genotipo del gen COMT parece estar relacionado con la etnia. Por lo tanto, sería útil replicar estos datos con muestras de diferentes orígenes étnicos para generalizar los resultados.

5.4.1. Conclusiones

En resumen, nuestros datos representan el primer estudio que establece un papel del gen de la COMT en la dinámica cerebral temporal de la disfunción de la memoria de trabajo en la fibromialgia. En concreto, las pacientes con fibromialgia portadoras de dos alelos de valina del gen de la COMT (es decir, el genotipo Val/Val) mostraron un patrón neural distinto en comparación con las participantes sanas portadoras del mismo genotipo. Este patrón neural diferencial entre las controles sanas y las pacientes con fibromialgia es independiente de la influencia del consumo de fármacos. Este hecho podría reflejar un mecanismo compensatorio debido a la menor eficiencia frontal mientras las pacientes deben realizar tareas que requieren la puesta en marcha del subproceso de atención ejecutiva. Estos prometedores datos podrían ayudar a caracterizar mejor el deterioro de la memoria de trabajo en la fibromialgia y generar diferentes perfiles de pacientes para establecer tratamientos más adaptados para hacer frente a la disfunción cognitiva en estos pacientes con dolor crónico.

DISCUSIÓN GENERAL

Diversas investigaciones han intentado explorar la relación entre los genotipos del gen de la COMT y el riesgo de desarrollar fibromialgia o la severidad de algunos de sus síntomas (dolor, ansiedad o depresión). Sin embargo, no se ha explorado con profundidad la relación entre los genotipos de la COMT con otros de los síntomas más prevalentes que caracterizan esta enfermedad, tanto a nivel físico, como afectivo o cognitivo. A través de los diferentes estudios que componen esta Tesis Doctoral se ha pretendido profundizar en varios aspectos relacionados con las cuestiones bajo estudio:

- 1) Con el primer estudio, se testó el efecto de los genotipos del polimorfismo Val158Met del gen de la COMT sobre los síntomas clínicos, tanto físicos (dolor y fatiga), como psicológicos (depresión, ansiedad, miedo al dolor, miedo al movimiento y catastrofismo). Los resultados de este estudio mostraron que las pacientes con fibromialgia que portaban el genotipo Met/Met (relacionado con menor actividad de la enzima COMT) reportaron, de forma significativa, mayores niveles de fatiga que las pacientes portadoras del genotipo heterocigoto (Met/Val). Sin embargo, no se observaron diferencias en los niveles de fatiga autoinformada entre el genotipo Met/Met y las pacientes homocigotas de Val (Val/Val). De manera adicional, se exploró si las variables psicológicas (catastrofismo, depresión, ansiedad o miedo al dolor) podrían modular la relación entre los genotipos del gen de la COMT y la gravedad de las variables físicas (dolor y fatiga) en pacientes. Los resultados más interesantes de este estudio revelaron que las pacientes con fibromialgia portadoras del alelo de metionina (Met/Met o Met/Val) y con elevadas puntuaciones de miedo al dolor (escala médica), reportaron mayores puntuaciones de fatiga. Este efecto de moderación no se encontró para las pacientes portadoras del genotipo Val/Val.
- 2) El segundo estudio se diseñó para explorar la relación entre los diferentes genotipos del gen COMT y las alteraciones cognitivas ligadas a procesos de memoria de trabajo en el síndrome de fibromialgia. De manera coincidente con investigaciones previas, los resultados de este estudio reflejaron que las pacientes con fibromialgia puntuaron significativamente peor en las pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo, Letras y Números y Localización Espacial, incluidas en la escala Weschler-III de memoria (WMS-III). Como hallazgo más relevante, se observó que el rendimiento en este tipo de pruebas se vio influido por los diferentes genotipos del gen COMT. Específicamente, las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val mostraron significativamente peores puntuaciones que las controles sanas portadoras del mismo genotipo en las siguientes pruebas: Span de Localización Espacial en orden

inverso, la puntuación directa de Localización Espacial en orden inverso, puntuación total de Localización Espacial (suma de las puntuaciones en Localización Espacial en orden directo y orden inverso) y en el Índice de Memoria de Trabajo de la WMS-III. Además, las pacientes con fibromialgia homocigotas para valina (Val/Val) obtuvieron significativamente peores puntuaciones en Localización Espacial en orden inverso y puntuación total de Localización Espacial que las pacientes heterocigotas (Met/Val).

- 3) Finalmente, a través del tercer estudio, se exploró la posible influencia de los genotipos del gen COMT sobre la dinámica temporal de la respuesta cerebral asociada a la disfunción de memoria de trabajo en pacientes con fibromialgia. Los resultados electrofisiológicos mostraron un patrón distintivo en pacientes con fibromialgia. Concretamente, las pacientes exhibieron, de forma significativa, mayor amplitud en el componente P2 (en regiones frontocentrales y parieto-occipitales), así como peor desempeño en la tarea N-back, lo que se tradujo en mayor porcentaje de errores y tiempos de reacción más elevados. De forma más interesante, nuestros resultados muestran la implicación de los genotipos del gen de la COMT en la modulación de la actividad electrofisiológica cerebral en fibromialgia. Específicamente, las pacientes portadoras del genotipo Val/Val exhibieron una mayor amplitud del componente P2 frontocentral en comparación con las portadoras del mismo genotipo en el grupo control. Este patrón electrofisiológico presente en pacientes portadores del genotipo Val/Val (incremento de la amplitud del componente P2), podría estar reflejando la puesta en marcha de mecanismos compensatorios (o activación ineficiente) asociados a procesos de atención ejecutiva que, sin embargo, no conducirían a un mejor desempeño en la tarea cognitiva. Sorprendentemente, nuestros datos no confirman la relación entre los genotipos del gen de la COMT y la modulación de la amplitud del componente P3 en ninguna región del cuero cabelludo. Es posible que los genotipos del gen de la COMT no sean capaces de modular la actividad electrofisiológica asociada a los subprocesos reflejados por el componente P3 (actualización y cambio). Se considera que la combinación de otros factores genéticos que están implicados en la regulación de los niveles de dopamina en el encéfalo pueda arrojar más luz sobre esta relación.

De manera global, nuestros resultados corroboran la relación estrecha entre los genotipos del gen de la COMT y diferentes síntomas del síndrome de fibromialgia. Las implicaciones que se derivan de los resultados obtenidos en los tres estudios experimentales serán discutidas detalladamente en los siguientes apartados.

6.1. EL GEN DE LA COMT COMO POSIBLE BIOMARCADOR PARA GENERAR SUBGRUPOS DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

En esta Tesis Doctoral se ha explorado la relación entre los genotipos del gen de la COMT y los síntomas físicos, afectivos y cognitivos que son prevalentes en el síndrome de fibromialgia. Además, se ha analizado la relación entre estos genotipos y la actividad electrofisiológica cerebral asociada con la memoria de trabajo. Los resultados de esta Tesis Doctoral muestran que los genotipos de la COMT tienen un efecto diferencial sobre los síntomas de la enfermedad, de tal forma, que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Met/Met muestran más fatiga que el resto de las pacientes con fibromialgia con otros genotipos. Además, hemos reportado que las pacientes cuyo genotipo está asociado con menor actividad enzimática de la COMT, es decir, aquellas pacientes con fibromialgia que portaban al menos un alelo de metionina en el polimorfismo Val158Met del gen de la COMT (portadores del genotipo Met/Met o Met/Val), junto con altos niveles de miedo al dolor, exhibían, de forma significativa, mayores niveles de fatiga. Por otro lado, los resultados de la presente investigación indican que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val mostraron peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo que las participantes sanas portadoras del mismo genotipo. Finalmente, mediante la utilización de tareas de memoria de trabajo (N-back espacial), nuestros datos indican que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val (asociado con una mayor degradación de dopamina), tienen mayor amplitud del componente P2 frontocentral en comparación con las participantes sanas que son portadoras del mismo genotipo. Sin embargo, no se encontró ningún efecto de modulación por parte de los genotipos del gen de la COMT sobre el componente P3.

El hecho de que los genotipos de la COMT tengan diferente efecto sobre los síntomas físicos y afectivos por un lado, y los síntomas cognitivos por otro, puede ser sorprendente. Sin embargo, este hecho podría obedecer al efecto diferente que tienen los genotipos de la COMT sobre diversos mecanismos fisiopatológicos y que podrían explicar los resultados de la presente Tesis Doctoral. Así, la actividad de la enzima COMT asociada con el genotipo Met/Met del polimorfismo Val158Met, conlleva una reducción de la actividad de los receptores μ -opioides, generando mayor sensibilidad al dolor (Zubieta et al., 2003). En este sentido, la activación de los receptores μ -opioides se ha asociado con reducción de los aspectos sensoriales y afectivos del dolor (Zubieta et al., 2001), lo que podría explicar la relación inversa entre la actividad de la COMT y la gravedad de la sintomatología física y afectiva asociada a procesos de dolor. Asimismo, una baja actividad de la enzima COMT puede incrementar la concentración de sustancias como las citoquinas (Nackley et al., 2007). De tal forma que los portadores del genotipo Met/Met pueden percibir más fatiga debido al aumento de citoquinas, ya que estas sustancias podrían liberar, a su vez, otras sustancias, como aminoácidos excitatorios y

sustancia P (Bower, 2007), causando hiperexcitabilidad en la transmisión de dolor. En este sentido, hay evidencia experimental que ha reportado un incremento de citoquinas en el síndrome de fibromialgia (Rodríguez-Pinto et al., 2014), y que se ha propuesto como uno de los mecanismos patofisiológicos que se dan en este síndrome, pudiendo explicar, en parte, la sensibilización central que se presenta en las pacientes. Estas dos interpretaciones podrían considerarse plausibles para explicar el motivo por el que las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Met/Met podrían tener asociada mayor severidad en los síntomas físicos de la fibromialgia.

Sin embargo, el genotipo Val/Val parece tener efectos opuestos modulando la respuesta cognitiva en tareas de memoria de trabajo. Se ha sugerido que una alta actividad de la enzima COMT (portadores del genotipo Val/Val) tendría asociada menores niveles de dopamina sináptica y menor actividad postsináptica de los receptores (Egan et al., 2001), fundamentalmente en regiones de la corteza prefrontal (De Frias et al., 2010; Egan et al., 2001; Mattay et al., 2003). Además, estudios de neuroimagen han revelado un peor rendimiento en los portadores del genotipo Val/Val y también mayor activación cortical que el resto de genotipos (De Frias et al., 2010; Egan et al., 2001). Estos autores explican las diferencias encontradas por una reducción de la eficacia en la transmisión neural. Este hecho ha sido interpretado como un aumento del ruido cortical, es decir, una actividad neural menos focalizada o con mayor ineficiencia del circuito cortical, mostrando una hiperactivación en regiones prefrontales, pero acompañado de un peor desempeño de la tarea (Gallinat et al., 2003; Winterer, Musso, et al., 2006). Esta respuesta incrementada de los portadores del genotipo Val/Val del gen de la COMT se ha identificado como un mecanismo compensatorio que estos participantes tienen que poner en marcha para rendir de forma similar al resto. Estos datos, por tanto, podrían explicar el motivo por el que los genotipos de la COMT pueden tener diversos efectos en relación con los síntomas principales de fibromialgia, pudiendo justificar la variabilidad en la presentación de estos síntomas (cognitivos, afectivos o físicos) en diferentes pacientes con fibromialgia.

Esta variedad en la gravedad y en la extensión de los síntomas que presentan las personas con fibromialgia provoca que las investigaciones que utilizan este tipo de muestras presenten una gran complejidad a la hora de interpretar los resultados obtenidos. De hecho, esta heterogeneidad en la presentación de los síntomas centrales en pacientes con fibromialgia es un hecho que se ha venido repitiendo en diferentes investigaciones (Shmygalev et al., 2014; Suhr, 2003; Thiagarajah et al., 2014; Veldhuijzen et al., 2012). Otro dato que va en esta misma línea es el que se refiere a la eficacia de los tratamientos en fibromialgia. Se ha indicado que los tratamientos a los que se someten estos pacientes muestran una eficacia muy dispar en todos ellos (Walen et al., 2002). Llegados a este punto, la pregunta que nos podríamos hacer es cómo podemos aproximarnos experimentalmente a este campo de

investigación, teniendo en cuenta la alta variabilidad existente en los resultados. Una de las respuestas que se ha planteado de forma consistente en la literatura, para abordar esta cuestión, gira en torno al establecimiento de perfiles o subgrupos de pacientes que puedan compartir ciertos mecanismos fisiopatológicos comunes (Triñanes, 2021; Walen et al., 2002). Hasta la fecha han existido varias aproximaciones para establecer subgrupos o perfiles de pacientes basadas, la gran mayoría, en los resultados de diversos test psicológicos (de Souza, Goffaux, et al., 2009; Docampo et al., 2013; Follick et al., 2016; Loevinger et al., 2012; Oswald et al., 2008; Rehm et al., 2010; Torres et al., 2013; Triñanes et al., 2014; Turk et al., 1996, 1998; Walen et al., 2002; H. D. Wilson, Robinson, et al., 2009; H. D. Wilson, Starz, et al., 2009). Uno de los test más utilizados y replicados con este objetivo ha sido el FIQ, el cual se ha utilizado para dividir a las pacientes por la presencia, o no, de malestar psicológico (Calandre et al., 2011; de Souza, Goffaux, et al., 2009; de Souza, Potvin, et al., 2009). Específicamente, parece que el subgrupo de pacientes con mayor malestar psicológico presentaría una alteración de los mecanismos de inhibición del dolor (de Souza, Potvin, et al., 2009). La utilización de FIQ como herramienta para generar perfiles o subgrupos de pacientes parece ser útil por su estandarización, facilidad y rapidez de aplicación (Pérez-Aranda et al., 2019), obteniendo resultados que son más fácilmente generalizables. Sin embargo, también este método de agrupaciones de pacientes ha recibido diversas críticas por dejar fuera alguno de los síntomas centrales (fatiga, sueño no reparador o la disfunción cognitiva, entre otros) que presentan las pacientes con fibromialgia (Triñanes, 2021). Un modo de superar estas críticas ha sido la propuesta de la utilización de biomarcadores como herramienta de utilidad para la generación de distintos perfiles dentro de las pacientes con fibromialgia (Triñanes et al., 2014).

En los últimos años se han reportados varios biomarcadores en el síndrome fibromialgia (Dadabhoy et al., 2008), tales como los procedentes del uso de potenciales-evento relacionados (PER) (Carrillo de la Peña et al., 2006; González-Villar, Pidal-Miranda, et al., 2017; González et al., 2010; Mercado et al., 2013, 2021; Peláez et al., 2019), técnicas de neuroimagen funcional y estructural (Glass et al., 2011; Tobias Schmidt-Wilcke et al., 2014; Seo et al., 2012; Wood et al., 2009; Wood, Patterson, et al., 2007), umbrales de dolor (Cheatham et al., 2018; King et al., 2017) o factores genéticos (Cohen et al., 2009; Gürsoy et al., 2001, 2003, 2008; Martínez-Jauand et al., 2013; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, Kim, et al., 2016; D. J. Park & Lee, 2017). Sin embargo, solo una investigación muy reciente ha tenido en cuenta los factores genéticos como potencial herramienta para la generación de subgrupos o perfiles en fibromialgia (Gerra et al., 2021). En este estudio, Gerra y colaboradores han reportado que los genotipos del SNP rs6454674 del gen del receptor cannabinoide 1 (CNR1) podrían ser útiles para agrupar a pacientes en base a sus niveles de depresión. Así, el genotipo heterocigoto G/T fue más frecuente en pacientes con depresión (puntuación en el BDI > 14),

mientras que este genotipo fue el que menos frecuencia se encontró en pacientes con fibromialgia sin depresión ($BDI < 14$). Sin embargo, en esta investigación no analizan el efecto de los genotipos del gen de la COMT pese a ser uno de los genes más explorados y relevantes en el síndrome de fibromialgia y, únicamente se centran en síntomas físicos y psicológicos, mientras que los síntomas cognitivos se dejan al margen. En este sentido, los datos de la presente Tesis Doctoral podrían arrojar luz sobre la implicación del SNP rs4680 del gen de la COMT en la diferente manifestación de los síntomas físicos, psicológicos, pero también cognitivos en la fibromialgia. Además, estos datos apoyarían la utilidad de los factores genéticos como herramienta para la generación de perfiles o subgrupos de pacientes con fibromialgia y su utilización para diferentes intervenciones más ajustadas a las características del paciente. Pese a ello, son necesarias más investigaciones que exploren, confirmen y validen estas hipótesis, y la utilidad de este gen como herramienta útil para establecer perfiles de pacientes.

6.2. EL PAPEL DE LOS FACTORES COGNITIVOS EN LA FIBROMIALGIA

Otra de las conclusiones que se pueden extraer de la presente Tesis Doctoral es la implicación de los aspectos o factores cognitivos en la manifestación de la enfermedad. Tanto en el segundo como el tercer estudio, el funcionamiento cognitivo en fibromialgia es un tema central. Más allá del peso de la influencia de los factores genéticos (gen de la COMT) sobre el rendimiento cognitivo de las pacientes, nuestros datos apuntan a que en fibromialgia se da una ejecución significativamente inferior (en comparación con la ejecución del grupo control) a lo largo de todas las pruebas de memoria de trabajo, ya sean espaciales o verbales. Así mismo, las pacientes con fibromialgia parecen mostrar un patrón electrofisiológico distintivo asociado a la realización de estas tareas de memoria de trabajo. Concretamente, las pacientes con fibromialgia presentan una mayor amplitud que las personas del grupo control en el componente P2 en regiones frontocentral y parieto-occipital del cuero cabelludo. Este hecho, podría reflejar mecanismos compensatorios (Bruder et al., 2005; Glass et al., 2011). Estos mecanismos son ineficientes porque, pese al aumento de recursos cognitivos para hacer frente de la mejor manera posible a la tarea, su rendimiento conductual sigue estando por debajo de las personas sin dolor crónico. Estos resultados están en línea con diversas investigaciones que utilizan metodologías diversas y que encuentran una afectación significativa en la memoria de trabajo en personas con fibromialgia (Bangert et al., 2003; Bell et al., 2018; Gelonch et al., 2016; Glass, 2009; Glass et al., 2011; S.-H. Kim et al., 2012; Luerding et al., 2008; Mercado et al., 2021; Tobias Schmidt-Wilcke et al., 2014; Wu et al., 2018). Además, algunas de estas investigaciones han reportado que cuanto mayores son las demandas cognitivas de la tarea (p.ej., en tareas con competición entre estímulos), peor desempeño muestran las pacientes con fibromialgia (Glass et al., 2011; Leavitt & Katz, 2006, 2008).

Pese a esta sólida evidencia, hay otras investigaciones que no reportan la presencia de dichas alteraciones (Shmygalev et al., 2014; Veldhuijzen et al., 2012), indican que son sutiles (Pidal-Miranda et al., 2018) o bien plantean que las variables afectivas, fundamentalmente depresión, pueden explicar la presencia de estas alteraciones (Landrø et al., 1997; Sephton et al., 2003; Suhr, 2003). Pese a esta evidencia, la influencia entre las variables afectivas y el rendimiento cognitivo en el síndrome de fibromialgia es una cuestión aún abierta y parece estar lejos de resolverse (Reyes del Paso et al., 2012). En este sentido, la mayor parte de las investigaciones no han reportado una asociación estadística entre estas variables (Glass, 2008, 2009; Munguía-Izquierdo et al., 2008; D. C. Park et al., 2001; Verdejo- García et al., 2009). Por tanto, sería útil en el futuro seguir profundizando en el estudio de la relación entre aspectos afectivos y rendimiento cognitivo con el objetivo de dilucidar el sentido de esta posible relación.

Otros autores plantean que no sería inusual que la medicación pudiera tener algún peso en la disfunción cognitiva de estas pacientes (Ambrose et al., 2012). Sin duda, es cierto que el uso de fármacos antidepresivos y benzodiacepinas parece tener un efecto sobre el funcionamiento cognitivo en personas que habitualmente consumen estas sustancias (Leng et al., 2018; Mura et al., 2013) y que el consumo de estos fármacos es muy elevado en personas con fibromialgia (González-Villar, Pidal-Miranda, et al., 2017; Mercado et al., 2013, 2021; Peláez et al., 2019; Pidal- Miranda et al., 2018; Reyes del Paso et al., 2012). Sin embargo, nuestros datos apoyan la hipótesis de que la presencia de alteraciones en memoria de trabajo en fibromialgia no depende del consumo de fármacos. En todos los estudios planteados en la Tesis Doctoral hemos controlado de forma estadística, dentro del grupo de personas con fibromialgia, el efecto de los antidepresivos y benzodiacepinas sobre el rendimiento cognitivo o sobre la actividad electrofisiológica. Los resultados no reportan diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre las pacientes que consumen o no consumen estos fármacos. Este hecho hace que podamos plantear la existencia de déficits cognitivos objetivos en personas con fibromialgia con independencia del uso de medicación, tal y como se ha reportado previamente (Duschek et al., 2013; Glass et al., 2011; G. M. Grace et al., 1999; E. Miró et al., 2011).

La implicación de los factores cognitivos sobre la fibromialgia también se podría hipotetizar en el primer estudio, pese a ser esta relación mucho más sutil. En ese estudio, hemos reportado que las pacientes con fibromialgia que tienen predisposición genética a sufrir fatiga (es decir las pacientes con fibromialgia que porten el alelo Met) perciben esta variable de forma más intensa si además tiene altos niveles de miedo al dolor médico. El miedo al dolor se define como una reacción emocional negativa específica a estímulos que generan dolor, que implica conductas de evitación o escape, así como *distress* cognitivo o afectivo (McNeil & Rainwater, 1998). Esta definición ya

introduce la cognición como un elemento importante, aunque entendido como los pensamientos o creencias relacionados con el dolor y con señales físicas que percibe el propio individuo (Vlaeyen & Linton, 2000). Sin embargo, el miedo al dolor también puede ejercer un efecto indirecto sobre el rendimiento cognitivo. El miedo al dolor es un factor importante y muy influyente sobre la capacidad de atención, de tal forma que personas con alto nivel de miedo al dolor asignan más recursos atencionales a las posibles señales internas relacionadas dolor (hipervigilancia al dolor) y muestran más dificultades para desviar la información relacionada con el dolor (Vlaeyen & Linton, 2000). En este sentido, los pacientes con dolor crónico ven incrementados sus pensamientos relacionados con el miedo sobre el dolor por su propia patología (Crombez et al., 2013). La hipervigilancia al dolor es un fenómeno definido como un estilo cognitivo de procesamiento prioritario de estímulos relacionado con el dolor que implica tanto mecanismos atencionales automáticos como controlados (Crombez et al., 2005). La hipervigilancia al dolor se ha reportado de forma consistente en pacientes con fibromialgia (Burgmer, Pogatzkizahn, et al., 2009; Davis et al., 2001; de Tommaso et al., 2011; Desmeules et al., 2003; González-Roldán et al., 2013; Khatibi et al., 2009; Kosek et al., 1996; Lorenz, 1998; Peters et al., 2000). Debido a que la cantidad de recursos cognitivos son limitados y los mecanismos atencionales relacionados con la hipervigilancia al dolor consumen estos recursos, la disponibilidad para otras tareas cognitivas probablemente se pueda ver comprometida. Estas conclusiones se han visto apoyadas en algunas investigaciones en fibromialgia que han reportado que las pacientes, incluso ante información inconsciente, destinan más recursos atencionales al procesamiento de la información relacionada con el dolor (Peláez et al., 2019). Así, el miedo al dolor, por su relación con la hipervigilancia al dolor, podría influir de manera indirecta sobre el rendimiento cognitivo en estas pacientes. Por tanto, no es ilógico plantear la hipótesis de que el miedo al dolor, que en pacientes con dolor crónico es elevado, influya de manera indirecta en otros procesos cognitivos, como la memoria de trabajo, trayendo recursos de estos procesos. Estas variables (el rendimiento cognitivo, factores genéticos especialmente los genotipos del gen de la COMT y el miedo al dolor) podrían ser muy relevantes para el estudio de la fibromialgia y deberán ser exploradas en mayor profundidad en estudios futuros.

6.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis doctoral es una de las primeras aproximaciones en las que se ha intentado establecer una conexión entre los genotipos del gen de la COMT, los síntomas físicos (dolor y fatiga), afectivos y los cognitivos mediante la utilización de pruebas neuropsicológicas y metodologías de registro de la actividad electrofisiológica cerebral (PER) en el síndrome de fibromialgia. Pese a la potencial relevancia de los resultados que aportan estas investigaciones,

estos no están exentos de ciertas limitaciones. Las limitaciones específicas a cada investigación se han ido exponiendo de forma concreta en cada una de ellas, pero en este apartado se señalarán algunas otras limitaciones generales sobre el presente trabajo.

Una de las mayores limitaciones de trabajar con personas con enfermedades o síndromes crónicos es el uso de la medicación. Pese a esto, se les pidió a los participantes que restringieran alguno de los fármacos que más afectaban a la cognición, aunque sin eliminar el uso de dosis bajas de benzodiazepinas ni inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) por cuestiones médicas y éticas. La influencia de estos fármacos sobre el rendimiento cognitivo, o los síntomas afectivos y físicos, fue controlada de forma estadística, sin encontrar relación entre las variables. Aun así, estudios posteriores deberán establecer grupos de pacientes con fibromialgia sin uso de fármacos con el objetivo de analizar su influencia sobre los síntomas de la enfermedad y su relación con los genotipos de la COMT.

En segundo lugar, algunas cuestiones relacionadas con la influencia de los factores genéticos deben tenerse en consideración para futuros estudios. En nuestros estudios únicamente se ha analizado un SNP, el polimorfismo Val-158Met, pero la actividad de la enzima COMT también depende de otros SNP del gen. Además, la comunicación neuronal no solo depende de la cantidad de neurotransmisores disponibles, sino que también va a depender de genes asociados a la actividad de los receptores postsinápticos y transportadores de esos neurotransmisores (Bertolino, Blasi, et al., 2006; Gelao et al., 2014; Gosso et al., 2008; Markett et al., 2010; Naef et al., 2017; Sawaguchi & Goldman-Rakic, 1991; Y. Zhang et al., 2007). Concretamente, los genotipos heterocigotos del SNP rs2283265 y del SNP rs1076560, ambos del gen DRD2, se han asociado con mayor actividad BOLD en regiones estriatales y en la corteza frontal durante la realización de tareas de memoria de trabajo (Y. Zhang et al., 2007). En este mismo estudio, se reporta que los participantes heterocigotos del polimorfismo rs2283265 rendían significativamente peor que los participantes con el genotipo GG. Por otro lado, algunos autores han demostrado la importancia del efecto aditivo de varios genes en la regulación de dopamina en los circuitos vinculados a la memoria de trabajo (Bertolino, Blasi, et al., 2006). Específicamente, han reportado que los individuos portadores del alelo Met en el gen de la COMT y que porten el alelo de 10 repeticiones del gen transportador de dopamina (DAT) muestran una respuesta cortical en la corteza prefrontal más focalizada (y por tanto más eficiente) que los participantes portadores del alelo Val de la COMT que, además, portan el alelo de 9 repeticiones del gen DAT durante tareas de memoria de trabajo. Por tanto, el análisis de estos genes podría ser útil para arrojar más luz sobre la relación entre fibromialgia y los síntomas físicos, cognitivos o afectivos. Así mismo, la investigación de haplotipos podría ayudar en esta tarea, ya que estos parecen tener mayor impacto sobre la función de la proteína que un único SNP (Nac-

kley et al., 2006). Diversas investigaciones han encontrado un haplotipo de la COMT (formado por los SNP rs4680, rs6269, rs4633, rs4818) vinculado con la percepción de dolor en la población general (Diatchenko et al., 2005). Incluso, otras investigaciones han reportado que estos haplotipos están vinculados con el aumento de la sensibilidad ante estímulos térmicos y de presión en fibromialgia. Así, los haplotipos APS y HPS parecen mostrar mayor sensibilidad ante estos estímulos en comparación a los pacientes que portan el haplotipo LPS (Martínez- Jauand et al., 2013). Pese a la importancia de estos haplotipos, la investigación sobre su influencia en el rendimiento cognitivo en el síndrome de fibromialgia es inexistente y, por tanto, sería interesante profundizar en esta relación. Por otro lado, los factores genéticos no actúan de forma aislada, sino que interactúan con múltiples factores ambientales que pueden variar la severidad en la sintomatología de las pacientes (Fernández-De-Las-Peñas et al., 2012; D. J. Park, Kim, Nah, Lee, Kim, Lee, Hong, Kim, Lee, Kim, Joung, & Lee, 2016). En este sentido, el diseño de estudios futuros para explorar factores epigenéticos en fibromialgia que pudieran explicar el desarrollo de síntomas físicos, afectivos o cognitivos, resulta de gran relevancia.

CONCLUSIONES FINALES

Los resultados e interpretaciones expuestas en la presente Tesis Doctoral permiten establecer algunas conclusiones sobre la relación entre los genotipos del polimorfismo Val158Met (rs4680) del gen de la COMT y diferentes síntomas centrales en el síndrome de fibromialgia:

- ✓ Los datos parecen confirmar la influencia de los genotipos del gen de la COMT sobre los síntomas físicos y cognitivos en fibromialgia.
- ✓ Las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Met/Met muestran más fatiga que las pacientes heterocigotas. En cambio, no se encuentran diferencias significativas entre los genotipos Met/Met y Val/Val pese a que las primeras muestran mayores niveles de fatiga.
- ✓ En pacientes con fibromialgia, el miedo al dolor médico puede actuar como un factor moderador en la relación entre el alelo Met del gen de la COMT y la percepción de fatiga.
- ✓ Las pacientes con fibromialgia portadoras del genotipo Val/Val muestran menor rendimiento en tareas visoespaciales de memoria de trabajo.
- ✓ Incidiendo en esto último, las pacientes con fibromialgia que portan dos alelos de valina en el gen de la COMT parecen mostrar un patrón electrofisiológico diferente al de las controles sanas, reflejando mayor amplitud, en estas pacientes, del componente P2 frontocentral durante una tarea N-back.
- ✓ Este aumento en el componente P2 frontocentral en pacientes con fibromialgia homocigotas de valina podría reflejar una alteración en la atención ejecutiva, así como la presencia de mecanismos compensatorios debido a una menor eficiencia en la comunicación dopaminérgica en zonas frontocentrales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, L. M., & Turk, D. C. (2018). Central sensitization and the biopsychosocial approach to understanding pain. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 23(2), e12125. <https://doi.org/10.1111/jabr.12125>
- Aguilera, M., Barrantes-Vidal, N., Arias, B., Moya, J., Villa, H., Ibáñez, M. I., Ruipérez, M. A., Ortet, G., & Fañanás, L. (2008). Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(6), 898-902. <https://doi.org/10.1002/ajmg.K30705>
- Akdogan, S., Ayhan, F. F., Yildirim, Ş., & Borman, P. (2013). Impact of fatigue on cognitive functioning among premenopausal women with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis: The controlled study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 21(2), 135146. <https://doi.org/10.3109/10582452.2013.806977>
- Albrecht, D. S., MacKie, P. J., Kareken, D. A., Hutchins, G. D., Chumin, E. J., Christian, B. T., & Yoder, K. K. (2016). Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging and Behavior*, 10(3), 829-839. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9459-4>
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, 1000(1-2), 40-56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Ambrose, K. R., Gracely, R. H., & Glass, J. M. (2012). Fibromyalgia dyscognition: concepts and issues. *Reumatismo*, 64(4), 206-215. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.206>
- Anokhin, A. P., Golosheykin, S., Grant, J. D., & Heath, A. C. (2017). Heritability of brain activity related to response inhibition: A longitudinal genetic study in adolescent twins. *International Journal of Psychophysiology*, 115, 112-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.03.002>
- Anokhin, A. P., Golosheykin, S., & Heath, A. C. (2010). Heritability of individual differences in cortical processing of facial affect. *Behavior Genetics*, 40(2), 178-185. <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9337-1>
- Aparicio, V. A., Ortega, F. B., Carbonell-Baeza, A., Cuevas, A. M., Delgado-Fernández, M., & Jonatan, R. (2013). Anxiety, depression and fibromyalgia pain and severity. *Psicología Conductual*, 21(2), 381-392.

- Apkarian, A. V., Baliki, M. N., & Farmer, M. A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Current Opinión in Neurology*, 26(4), 360-367. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32836336ad>
- Apkarian, A. V., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(SUPPL.3), S49-S64. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010>
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Krauss, B. R., Thomas, P. S., Fredrickson, B. E., Levy, R. E., Harden, R. N., & Chialvo, D. R. (2004). Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain*, 108(1-2), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.015>
- Arendt-Nielsen, L., Fernández-de-las-Peñas, C., & Graven-Nielsen, T. (2011). Basic aspects of musculoskeletal pain: From acute to chronic pain. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, 19(4), 186-193. <https://doi.org/10.1179/106698111X13129729551903>
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M.-A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., & Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 20(6), 611-628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 73(1), 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>
- Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., Olson, J. M., & Iyengar, S. K. (2013). The Fibromyalgia Family Study: A Genome-Wide Linkage Scan Study. *Arthritis & Rheumatism*, 65(4), 1122-1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., Starck, L. O., & Keck, P. E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 50(3), 944-952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. (2007). *Working Memory, Thought, and Action*. Oxford University Press.

- Baddeley, A. (2010). Memoria de trabajo. In A. Baddeley, M. W. Eysenck, & M. C. Anderson (Eds.), *Memoria* (pp. 63-91). Alianza Editorial.
- Baddeley, A. (2017). *Exploring Working Memory: Selected works of Alan Baddeley*. <https://doi.org/10.4324/9781315111261>
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *Recent Advances in Learning and Motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.12.014>
- Baliki, M. N., Petre, B., Torbey, S., Herrmann, K. M., Huang, L., Schnitzer, T. J., Fields, H. L., & Apkarian, A. V. (2012). Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1117-1119. <https://doi.org/10.1038/nn.3153>
- Bangert, A. S., Glass, J. M., Welsh, R. C., Crofford, L. J., Taylor, S. F., & Park, D. C. (2003). Functional magnetic resonance imaging of working memory in fibromyalgia. In *Poster presented at the annual meeting of the Society for Neuroscience*.
- Bannon, M., & Roth, R. (1983). Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacological Reviews*, 35(1), 53-68.
- Barbaro, N. M., Heinricher, M. M., & Fields, H. L. (1986). Putative pain modulating neurons in the rostral ventral medulla: Reflex-related activity predicts effects of morphine. *Brain Research*, 366(1-2), 203-210. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91296-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91296-5)
- Barbosa, F. R., Matsuda, J. B., Mazucato, M., de Castro França, S., Zingaretti, S. M., da Silva, L. M., Martinez-Rossi, N. M., Júnior, M. F., Marins, M., & Fachin, A. L. (2012). Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromialgia patients. *Rheumatology International*, 32(2), 427-430. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1659-z>
- Barjola, P. (2016). *Procesos de interacción entre atención y percepción de dolor en pacientes con Fibromialgia: Correlatos neurales y conductuales*. Universidad Rey Juan Carlos.
- Barnett, J. H., Scoriels, L., & Munafò, M. R. (2008). Meta-Analysis of the Cognitive Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158/108Met Polymorphism. *Biological Psychiatry*, 64(2), 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.005>

- Barrantes-Vidal, N., Aguilera, M., Campanera, S., Fatjó-Vilas, M., Guitart, M., Miret, S., Valero, S., & Fañanás, L. (2007). Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 95(1-3), 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.06.020>
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 7(1), 309-338. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001521>
- Beauchaine, T. P., & Constantino, J. N. (2017). Redefining the endophenotype concept to accommodate transdiagnostic vulnerabilities and etiological complexity. *Biomarkers in Medicine*, 11(9), 769-780. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0002>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Bell, T., Trost, Z., Buelow, M. T., Clay, O., Younger, J., Moore, D., & Crowe, M. (2018). Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(7), 698-714. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1422699>
- Belt, N. K., Kronholm, E., & Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27(1), 35-41.
- Bennett, R. (2005). Fibromyalgia: Present to future. *Current Rheumatology Reports*, 7(5), 371-376. <https://doi.org/10.1007/s11926-005-0022-y>
- Berrecoso Domínguez, E., & da Silva Borges, G. P. (2016). Neurobiología del dolor: mecanismos centrales y modulación del dolor. In Sociedad Española del Dolor (Ed.), *Manual de Medicina del Dolor Fundamentos, evaluación y tratamiento*. (pp. 39-44). Editorial Panamericana.
- Berthele, A., Platzner, S., Jochim, B., Boecker, H., Buettner, A., Conrad, B., Riemenschneider, M., & Toelle, T. R. (2005). COMT Val108/158Met genotype affects the mu-opioid receptor system in the human brain: Evidence from ligand-binding, G-protein activation and preproenkephalin mRNA expression. *NeuroImage*, 28(1), 185-193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.030>
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., Caforio, G., Petruzzella, V., Pizzuti, A., Weinberger, D. R., Scarabino, T., Nardini, M., & Dallapiccola, B. (2006). Additive Effects of Genetic Variation in

- Dopamine Regulating Genes on Working Memory Cortical Activity in Human Brain. *Journal of Neuroscience*, 26(15), 3918-3922.
- Bertolino, A., Rubino, V., Sambataro, F., Blasi, G., Latorre, V., Fazio, L., Caforio, G., Petruzzella, V., Kolachana, B., Hariri, A., Meyer-Lindenberg, A., Nardini, M., Weinberger, D. R., & Scarabino, T. (2006). Prefrontal-Hippocampal Coupling During Memory Processing Is Modulated by COMT Val158Met Genotype. *Biological Psychiatry*, 60(11), 1250-1258. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.078>
- Bertolino, A., Taurisano, P., Pisciotto, N. M., Blasi, G., Fazio, L., Romano, R., Gelao, B., Lo Bianco, L., Lozupone, M., Di Giorgio, A., Caforio, G., Sambataro, F., Niccoli-Asabella, A., Papp, A., Ursini, G., Sinibaldi, L., Popolizio, T., Sadee, W., & Rubini, G. (2010). Genetically determined measures of striatal D2 signaling predict prefrontal activity during working memory performance. *PLoS ONE*, 5(2), e9348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009348>
- Bertolucci, P. H. F., & Oliveira, F. F. (2013). Cognitive Impairment in Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(7), 344. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0344-9>
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism: Relations to the Tonic-Phasic Dopamine Hypothesis and Neuropsychiatric Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1943-1961. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300542>
- Blasi, G., Selvaggi, P., Fazio, L., Antonucci, L. A., Taurisano, P., Masellis, R., Romano, R., Mancini, M., Zhang, F., Caforio, G., Popolizio, T., Apud, J., Weinberger, D. R., & Bertolino, A. (2015). Variation in dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor genes is associated with working memory processing and response to treatment with antipsychotics. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1600-1608. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.5>
- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M., de Jonge, S., Krüger, M., Engel, R. R., Färber, L., Pongratz, D. E., & Ackenheil, M. (1999). The T102C Polymorphism of the 5-HT2A-Receptor Gene in Fibromyalgia. *Neurobiology of Disease*, 6(5), 433-439. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1999.0262>
- Borg, C., Emond, F. C., Colson, D., Laurent, B., & Michael, G. A. (2015). Attentional focus on subjective interoceptive experience in patients with fibromyalgia. *Brain and Cognition*, 101, 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.10.002>

- Bower, J. E. (2007). Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(7), 863-871. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.013>
- Bramon, E., Dempster, E., Frangou, S., McDonald, C., Schoenberg, P., MacCabe, J. H., Walshe, M., Sham, P., Collier, D., & Murray, R. M. (2006). Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes? *European Psychiatry*, 21(1), 7073. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.11.001>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287-287. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Briones, E. (2014). La construcción social de la fibromialgia como problema de salud desde la perspectiva de las políticas, profesionales y personas afectadas. *Tesis Doctoral*, 1.
- Brown, C. A., & Jones, A. K. P. (2010). Meditation experience predicts less negative appraisal of pain: Electrophysiological evidence for the involvement of anticipatory neural responses. *Pain*, 150(3), 428-438. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.017>
- Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., & Goldman, P. S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*, 205(4409), 929-932.
- Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M., & Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: Associations with Differing Cognitive Operations. *Biological Psychiatry*, 58(11), 901907. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.010>
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *Journal of Rheumatology*, 18(5), 728-733.
- 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(5), 566-573. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a32da0>
- Burgmer, M., Pogatzkizahn, E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in

- fibromyalgia. *NeuroImage*, 44(2), 502-508. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.008>
- Burns, J. W., Crofford, L. J., & Chervin, R. D. (2008). Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Medicine*, 9(6), 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.022>
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215-222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
- Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 502-511. <https://doi.org/10.1038/nrn3516>
- Buskila, D., Cohen, H., Neuman, L., & Ebstein, R. P. (2004). An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Molecular Psychiatry*, 9(8), 730731+727. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001506>
- Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26(3), 605-611. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(96\)80011-4](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80011-4)
- Buskila, D., Neumann, L., & Press, J. (2005). Genetic factors in neuromuscular pain. *CNS Spectrums*, 10(4), 281-284. <https://doi.org/10.1017/S1092852900022604>
- Buskila, D., & Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia: Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 8(5), 218. <https://doi.org/10.1186/ar2005>
- Buskila, D., Sarzi-Puttini, P., & Ablin, J. N. (2007). The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*, 8(1), 67-74. <https://doi.org/10.2217/14622416.8.1.67>
- Byers, M. R., & Narhi, M. V. O. (1999). Dental Injury Models: Experimental Tools for Understanding Neuroinflammatory Interactions and Polymodal Nociceptor Functions. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 10(1), 4-39. <https://doi.org/10.1177/10454411990100010101>
- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Medicina Clínica*, 149(10), 441-448. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>

- Cabo Meseguer, A. (2019). *Análisis epidemiológico de la fibromialgia en la Comunidad Valenciana*. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>
- Calandre, E. P., Garcia-Carrillo, J., Garcia-Leiva, J. M., Rico-Villademoros, F., Molina-Barea, R., & Rodriguez-Lopez, C. M. (2011). Subgrouping patients with fibromyalgia according to the results of the fibromyalgia impact questionnaire: a replication study. *Rheumatology International*, 31(12), 1555-1559. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1521-3>
- Caminal-Mitjana, J. M. (2000). *Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la detección de células metastásicas en el melanoma maligno de uvea*. Universidad de Barcelona.
- Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2006). Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron*, 52(1), 77-92. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.021>
- Cánovas Martínez, M. L. (2016). Componentes del dolor. In Sociedad Española del Dolor (Ed.), *Manual de Medicina del Dolor Fundamentos, evaluación y tratamiento*. (pp. 45-49). Editorial Panamericana.
- Cargnin, S., Magnani, F., Viana, M., Tassorelli, C., Mittino, D., Cantello, R., Sances, G., Nappi, G., Canonico, P. L., Genazzani, A. A., Raffaelli, W., & Terrazzino, S. (2013). An Opposite-Direction Modulation of the COMT Val158Met Polymorphism on the Clinical Response to Intrathecal Morphine and Triptans. *The Journal of Pain*, 14(10), 1097-1106. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.04.006>
- Carr, D. B., & Goudas, L. C. (1999). Acute pain. *Lancet*, 353(9169), 2051-2058. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03313-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03313-9)
- Carr, T. D., Lemanek, K. L., & Armstrong, F. D. (1998). Pain and Fear Ratings: clinical implications of age and gender differences. *Journal of Pain and Symptom Management*, 15(5), 305-313. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(97\)00370-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00370-9)
- Carrillo de la Peña, M. T., Vallet, M., Pérez, M. I. I., & Gómez-Perretta, C. (2006). Intensity Dependence of Auditory-Evoked Cortical Potentials in Fibromyalgia Patients: A Test of the Generalized Hypervigilance Hypothesis. *Journal of Pain*, 7(7), 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.01.452>

- Cassidy, C. M., Van Snellenberg, J. X., Benavides, C., Slifstein, M., Wang, Z., Moore, H., Abi-Dargham, A., & Horga, G. (2016). Dynamic Connectivity between Brain Networks Supports Working Memory: Relationships to Dopamine Release and Schizophrenia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(15), 4377-4388. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3296-15.2016>
- Ceko, M., Bushnell, M. C., & Gracely, R. H. (2012). Neurobiology Underlying Fibromyalgia Symptoms. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/585419>
- Chan, S. C. C., Chan, C. C. H., Kwan, A. S. K., Ting, K., & Chui, T. (2012). Orienting Attention Modulates Pain Perception: An ERP Study. *PLoS ONE*, 7(6), e40215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040215>
- Chang Chien, G., Jusino, E., & Deroeem, A. (2017). Chronic Pain. In J. E. Pope & T. R. Deer (Eds.), *Treatment of Chronic Pain Conditions* (pp. 3-5). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6976-0>
- Chari, S., Minzenberg, M. J., Solomon, M., Ragland, J. D., Nguyen, Q., Carter, C. S., & Yoon, J. H. (2019). Impaired prefrontal functional connectivity associated with working memory task performance and disorganization despite intact activations in schizophrenia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 287(March), 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.013>
- Cheatham, S. W., Kolber, M. J., Mokha, G. M., & Hanney, W. J. (2018). Concurrent validation of a pressure pain threshold scale for individuals with myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 26(1), 25-35. <https://doi.org/10.1080/10669817.2017.1349592>
- Chen, J. F., Aloyo, V. J., & Weiss, B. (1993). Continuous treatment with the D2 dopamine receptor agonist quinpirole decreases D2 dopamine receptors, D2 dopamine receptor messenger RNA and proenkephalin messenger RNA, and increases mu opioid receptors in mouse striatum. *Neuroscience*, 54(3), 669-680. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90238-B](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90238-B)
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2004). Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807-821. <https://doi.org/10.1086/425589>

- Chen, Y., & Mitra, S. (2008). Distinctions between Spatial and Verbal Working Memory: A Study Using Event-related Potentials. *Chang Gung Medical Journal*, 4(32), 380-389.
- Chen, Y., Mitra, S., & Schlaghecken, F. (2008). Sub-processes of working memory in the N-back task: An investigation using ERPs. *Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1546-1559. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.003>
- Chen, Y. N., & Mitra, S. (2009). Distinctions between spatial and verbal working memory: A study using event-related potentials. *Chang Gung Medical Journal*, 32(4), 380-389.
- Cherry, B. ., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. ., & Jones, C. . (2014). Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *Journals of Gerontology, Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(2), 199-208. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbs122>.
- Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: An Overview. *The American Journal of Medicine*, 122(12), S3-S13. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.006>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311 (15), 1547-1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Clauw, D. J., & Crofford, L. J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia: What we know, and what we need to know. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 17(4), 685-701. [https://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00035-4](https://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00035-4)
- Cliff, N. (1987). *Analyzing Multivariate Data*. Harcourt Brace Jovanovich.
- Cockshell, S. J., & Mathias, J. L. (2013). Cognitive Deficits in Chronic Fatigue Syndrome and Their Relationship to Psychological Status, Symptomatology, and Everyday Functioning. *Neuropsychology*, 27(2), 230-242. <https://doi.org/10.1037/a0032084>
- Cohen, H., Buskila, D., Neumann, L., & Ebstein, R. P. (2002). Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 845-847. <https://doi.org/10.1002/art.10103>
- Cohen, H., Neumann, L., Glazer, Y., Ebstein, R. P., & Buskila, D. (2009). The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT)

- polymorphism val158met and fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27(5), S51-S56.
- Colzato, L. S., Waszak, F., Nieuwenhuis, S., Posthuma, D., & Hommel, B. (2010). The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met polymorphism: Evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia*, 48(9), 2764-2768. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.023>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2009). Dopaminergic Modulation of Flexible Cognitive Control in Humans. In *Dopamine Handbook* (pp. 249-260). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195373035.003.0017>
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*, 69(12), e113-e125. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 362 (1825), 2871-2888. <https://doi.org/10.1098/rsta.2004.1468>
- Coppieters, I., Ickmans, K., Cagnie, B., Nijs, J., De Pauw, R., Noten, S., & Meeus, M. (2015). Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician*, 18(3), E389-401.
- Corsi, P. M. (1973). *Human memory and the medial temporal region of the brain*. (Vol. 34, Issues 2-B). McGill University.
- Covey, T. J., Shucard, J. L., & Shucard, D. W. (2017). Event-related brain potential indices of cognitive function and brain resource reallocation during working memory in patients with Multiple Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 604-621. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.12.030>
- Cowan, N. (1988). Evolving Conceptions of Memory Storage, Selective Attention, and Their Mutual Constraints Within the Human Information-Processing System. *Psychological Bulletin*, 104(2), 163-191. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.104.2.163>
- Cowan, N. (1998). *Attention and Memory*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195119107.001.0001>

- Crombez, G., Van Damme, S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: An experimental and clinical analysis. *Pain*, 116(1), 4-7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.035>
- Crombez, G., Viane, I., Eccleston, C., Devulder, J., & Goubert, L. (2013). Attention to pain and fear of pain in patients with chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 36(4), 371-378. <https://doi.org/10.1007/s10865-012-9433-1>
- Cuevas-Toro, A. M., López-Torrecillas, F., Díaz-Batanero, M. C., & Pérez-Marfil, M. N. (2014). Neuropsychological Function, Anxiety, Depression and Pain Impact in Fibromyalgia Patients. *Spanish Journal of Psychology*, 17, E78. <https://doi.org/10.1017/sjp.2014.78>
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, 66, 115-142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- da Silva, I. (2016). *Variations in EEG and motor functions related to COMT gene in patients with fibromyalgia*. Universitat de les Illes Balears.
- Dadabhoy, D., Crofford, L. J., Spaeth, M., Russell, I. J., & Clauw, D. J. (2008). Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 10(4), 211. <https://doi.org/10.1186/ar2443>
- Davis, M. C., Zautra, A. J., & Reich, J. W. (2001). Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis davis et al. stress vulnerability. *Annals of Behavioral Medicine*, 23 (3), 215-226. https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2303_9
- de Frias, C. M., Annerbrink, K., Westberg, L., Eriksson, E., Adolfsson, R., & Nilsson, L.-G. (2005). Catechol O-Methyltransferase Val 158 Met Polymorphism is Associated with Cognitive Performance in Nondemented Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(7), 1018-1025. <https://doi.org/10.1162/0898929054475136>
- De Frias, C. M., Marklund, P., Eriksson, E., Larsson, A., Oman, L., Annerbrink, K., Backman, L., Nilsson, L. G., & Nyberg, L. (2010). Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22 (7), 1614-1622. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21318>
- De Gier, M., Peters, M. L., & Vlaeyen, J. W. S. (2003). Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia. *Pain*, 104(1-2), 121-130. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00487-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00487-6)

- de Souza, J. B., Goffaux, P., Julien, N., Potvin, S., Charest, J., & Marchand, S. (2009). Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatology International*, 29(5), 509-515. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0722-5>
- de Souza, J. B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J., & Marchand, S. (2009). The Deficit of Pain Inhibition in Fibromyalgia Is More Pronounced in Patients With Comorbid Depressive Symptoms. *The Clinical Journal of Pain*, 25(2), 123-127. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318183cfa4>
- de Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., Iannone, F., Lamberti, P., & Livrea, P. (2011). Laser-Evoked Potentials Habituation in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 12(1), 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.06.004>
- de Wied, M., & Verbaten, M. N. (2001). Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. *Pain*, 90(1), 163-172. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00400-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00400-0)
- Debono, D. J., Hoeksema, L. J., & Hobbs, R. D. (2013). Caring for patients with chronic pain: Pearls and pitfalls. *Journal of the American Osteopathic Association*, 113(8), 620627. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2013.023>
- DeCarlo, L. T. (1997). On the meaning and use of kurtosis. *Psychological Methods*, 2 (3), 292307. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.2.3.292>
- Decoster, J., De Hert, M., Viechtbauer, W., Nagels, G., Myin-Germeys, I., Peuskens, J., van Os, J., & van Winkel, R. (2012). Genetic association study of the P300 endophenotype in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141 (1), 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.07.018>
- Desmeules, J., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., & Vischer, T. L. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 48(5), 1420-1429. <https://doi.org/10.1002/art.10893>
- Desmeules, J., Chabert, J., Rebsamen, M., Rapiti, E., Piguët, V., Besson, M., Dayer, P., & Cedraschi, C. (2014). Central Pain Sensitization, COMT Val158Met Polymorphism, and Emotional Factors in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 15(2), 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.004>
- Desmeules, J., Piguët, V., Besson, M., Chabert, J., Rapiti, E., Rebsamen, M., Rossier, M. F., Curtin, F., Dayer, P., & Cedraschi, C. (2012). Psychological distress in fibromyalgia patients: A role for catechol-O-methyl-transferase

- Val158Met polymorphism. *Health Psychology*, 31 (2), 242-249. <https://doi.org/10.1037/a0025223>
- Di Tella, M., Castelli, L., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., Ardito, R. B., & Adenzato, M. (2015). Theory of mind and emotional functioning in Fibromyalgia syndrome: An investigation of the relationship between social cognition and executive function. *PLoS ONE*, 10(1), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116542>
- Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M. B., Goldman, D., & Maixner, W. (2006). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, 125(3), 216-224. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.024>
- Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Fillingim, R. B., & Maixner, W. (2006). Idiopathic pain disorders – Pathways of vulnerability. *Pain*, 123(3), 226-230. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.015>
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., & Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 14(1), 135-143. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>
- Diaz-Asper, C. M., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2008). Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase: Effects on Working Memory in Schizophrenic Patients, Their Siblings, and Healthy Controls. *Biological Psychiatry*, 63(1), 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.031>
- Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis & Rheumatism- Arthritis Care & Research*, 47(6), 639-644. <https://doi.org/10.1002/art.10800>
- Dick, B., Verrier, M. J., Harker, K. T., & Rashiq, S. (2008). Disruption of cognitive function in Fibromyalgia Syndrome. *Pain*, 139 (3), 610-616. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.017>
- Dien, J. (2012). Applying Principal Components Analysis to Event-Related Potentials: A Tutorial. *Developmental Neuropsychology*, 37(6), 497-517. <https://doi.org/10.1080/87565641.2012.697503>
- Dien, J., Beal, D. J., & Berg, P. (2005). Optimizing principal components analysis of event- related potentials: Matrix type, factor loading weighting,

- extraction, and rotations. *Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1808-1825. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.025>
- Dien, J., & Frishkoff, G. (2005). Principal components analyses of event-related potentials datasets. In T. Handy (Ed.), *Event-related Potentials: a Methods Handbook* (pp. 189-208). MIT Press.
- Docampo, E., Collado, A., Escaramís, G., Carbonell, J., Rivera, J., Vidal, J., Alegre, J., Rabionet, R., & Estivill, X. (2013). Cluster Analysis of Clinical Data Identifies Fibromyalgia Subgroups. *PLoS ONE*, 8 (9), e74873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074873>
- Donchin, E., & Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11 (03), 357. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00058027>
- Dong, S., Reder, L. M., Yao, Y., Liu, Y., & Chen, F. (2015). Individual differences in working memory capacity are reflected in different ERP and EEG patterns to task difficulty. *Brain Research*, 1616, 146-156. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.05.003>
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase Val158Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63 (12). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1396>
- Drewes, A. M., Nielsen, K. D., Taagholt, S. J., Bjerregard, K., Svendsen, L., & Gade, J. (1995). Sleep intensity in fibromyalgia: Focus on the microstructure of the sleep process. *Rheumatology*, 34(7), 629-635. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.7.629>
- Dueñas, M., Salazar, A., Ojeda, B., Fernández-Palacín, F., Micó, J. A., Torres, L. M., & Failde, I. (2015). A Nationwide Study of Chronic Pain Prevalence in the General Spanish Population: Identifying Clinical Subgroups Through Cluster Analysis. *Pain Medicine*, 16(4), 811-822. <https://doi.org/10.1111/pme.12640>
- Dumontheil, I., Roggeman, C., Ziermans, T., Peyrard-Janvid, M., Matsson, H., Kere, J., & Klingberg, T. (2011). Influence of the COMT Genotype on Working Memory and Brain Activity Changes During Development. *Biological Psychiatry*, 70(3), 222-229. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.027>
- Dunn, B. R., Dunn, D. a, Languis, M., & Andrews, D. (1998). The relation of ERP components to complex memory processing. *Brain and Cognition*, 36(3), 355-376. <https://doi.org/10.1006/brcg.1998.0998>

- Durstewitz, D., & Seamans, J. K. (2008). The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(9), 739-749. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.015>
- Duschek, S., Werner, N. S., Winkelmann, A., & Wankner, S. (2013). Implicit Memory Function in Fibromyalgia Syndrome. *Behavioral Medicine*, 39 (1), 11-16. <https://doi.org/10.1080/08964289.2012.708684>
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(12), 6917-6922. <https://doi.org/10.1073/pnas.111134598>
- Ehrlich, S., Morrow, E. M., Roffman, J. L., Wallace, S. R., Naylor, M., Bockholt, H. J., Lundquist, A., Yendiki, A., Ho, B.-C., White, T., Manoach, D. S., Clark, V. P., Calhoun, V. D., Gollub, R. L., & Holt, D. J. (2010). The COMT Val108/158Met polymorphism and medial temporal lobe volumetry in patients with schizophrenia and healthy adults. *NeuroImage*, 53 (3), 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.046>
- Eliava, M., Melchior, M., Knobloch-Bollmann, H. S., Wahis, J., da Silva Gouveia, M., Tang, Y., Ciobanu, A. C., Triana del Rio, R., Roth, L. C., Althammer, F., Chavant, V., Goumon, Y., Gruber, T., Petit-Demoulière, N., Busnelli, M., Chini, B., Tan, L. L., Mitre, M., Froemke, R. C., ... Grinevich, V. (2016). A New Population of Parvocellular Oxytocin Neurons Controlling Magnocellular Neuron Activity and Inflammatory Pain Processing. *Neuron*, 89(6), 1291-1304. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.041>
- Eshragh, J., Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Mastick, J., Hamolsky, D., Levine, J. D., Miaskowski, C., & Kober, K. M. (2017). Associations Between Neurotransmitter Genes and Fatigue and Energy Levels in Women After Breast Cancer Surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 53 (1), 67-84.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.004>
- Ethridge, L. E., Hamm, J. P., Pearlson, G. D., Tamminga, C. A., Sweeney, J. A., Keshavan, M. S., & Clementz, B. A. (2015). Event-Related Potential and Time-Frequency Endophenotypes for Schizophrenia and Psychotic Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 77(2), 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.032>
- Failde Martínez, I., & Dueñas Rodríguez, M. A. (2016). Epidemiología e impacto de los procesos dolorosos. In S. E. del Dolor (Ed.), *Manual de Medicina del Dolor: Fundamentos, evaluación y tratamiento* (pp. 9-19).

- Faisal, A. A., Selen, L. P. J., & Wolpert, D. M. (2008). Noise in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 292-303. <https://doi.org/10.1038/nrn2258>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Fazio, L., Pergola, G., Papalino, M., Di Carlo, P., Monda, A., Gelao, B., Amoroso, N., Tangaro, S., Rampino, A., Papolizio, T., Bertolino, A., & Blasi, G. (2018). Transcriptomic context of DRD1 is associated with prefrontal activity and behavior during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(21), 5582-5587. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717135115>
- Fernández-De-Las-Peñas, C., Ambite-Quesada, S., Gil-Crujera, A., Cigarán-Méndez, M., & Peñacoba-Puente, C. (2012). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences anxiety, depression, and disability, but not pressure pain sensitivity, in women with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 13(11), 1068-1074. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.08.001>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Ambite-Quesada, S., Díaz-Rodríguez, L., Rivas-Martínez, I., Moral-Avila, R. del, & Arroyo- Morales, M. (2012). Influence of catechol-o-methyltransferase genotype (Val158Met) on endocrine, sympathetic nervous and mucosal immune systems in breast cancer survivors. *Breast*, 21 (2), 199-203. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.09.012>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Fernández-Lao, C., Cantarero-Villanueva, I., Ambite-Quesada, S., Rivas-Martínez, I., del Moral-Avila, R., & Arroyo-Morales, M. (2012). Catechol-O-methyltransferase genotype (Val158met) modulates cancer-related fatigue and pain sensitivity in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 133 (2), 405-412. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1757-y>
- Ferrera, D., Gómez-Esquer, F., Peláez, I., Barjola, P., Fernandes-Magalhaes, R., Carpio, A., De Lahoz, M. E., Díaz-Gil, G., & Mercado, F. (2020). Effects of COMT Genotypes on Working Memory Performance in Fibromyalgia Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2479. <https://doi.org/10.3390/jcm9082479>
- Ferrera, D., Mercado, F., Peláez, I., Martínez-Iñigo, D., Fernandes-Magalhaes, R., Barjola, P., Écija, C., Díaz-Gil, G., & Gómez-Esquer, F. (2021). Fear of pain moderates the relationship between self-reported fatigue and methionine allele of catechol-O-methyltransferase gene in patients with fibromyalgia. *PLOS ONE*, 16(4), e0250547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547>

- Fields, H. L., Basbaum, A. I., & Heinricher, M. M. (2007). Mecanismos de modulación del dolor del sistema nervioso central. In *Wall y Melzack. Tratado del Dolor* (pp. 125-142). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8174-949-6.50007-1>
- Finan, P. H., & Zautra, A. J. (2010). Fibromyalgia and Fatigue: Central Processing, Widespread Dysfunction. *PM&R*, 2 (5), 431-437. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.021>
- Finan, P. H., Zautra, A. J., Davis, M. C., Lemery-Chalfant, K., Covault, J., & Tennen, H. (2011). COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain*, 152 (2), 300-307. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.024>
- Finnigan, S., O'Connell, R. G., Cummins, T. D. R., Broughton, M., & Robertson, I. H. (2011). ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging. *Psychophysiology*, 48(5), 601-611. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01128.x>
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2013). Age-Related Impairment in Executive Functioning: Updating , Inhibition , Shifting , and Access Age-Related Impairment in Executive Functioning: Updating , Inhibition , Shifting , and Access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 37-41. <https://doi.org/10.1080/13803390490510680>
- Flint, J., & Munafò, M. R. (2007). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 37(2), 163-180. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008750>
- Floresco, S. B., Seamans, J. K., & Phillips, A. G. (1997). Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *Journal of Neuroscience*, 17(5), 1880-1890. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-05-01880.1997>
- Floresco, S. B., West, A. R., Ash, B., Moore, H., & Grace, A. A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience*, 6(9), 968-973. <https://doi.org/10.1038/nn1103>
- Follick, B. T., Cherry, B. J., Rutledge, D. N., Zettel-Watson, L., & Jones, J. C. (2016). Heterogeneity in fibromyalgia based upon cognitive and physical performance and psychological symptomology. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28(1), 19-30. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12270>

- Font Gayà, T., Bordoy Ferrer, C., Juan Mas, A., Seoane-Mato, D., Álvarez Reyes, F., Delgado Sánchez, M., Martínez Dubois, C., Sánchez-Fernández, S. A., Marena Rojas Vargas, L., García Morales, P. V., Olivé, A., Rubio Muñoz, P., Larrosa, M., Navarro Ricós, N., Sánchez-Piedra, C., Díaz-González, F., & Bustabad-Reyes, S. (2020). Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(1), 47-52.
- Fornage, M., & Doris, P. A. (2005). Single-Nucleotide Polymorphism Genotyping for Disease Association Studies. In J. P. Fennell & A. . Baker (Eds.), *Hypertension. Methods In Molecular Medicine™* (pp. 159-172). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-850-1:159>
- Fridley, B. L., & Biernacka, J. M. (2011). Gene set analysis of SNP data: benefits, challenges, and future directions. *European Journal of Human Genetics*, 19(8), 837-843. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.57>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The Relations Among Inhibition and Interference Control Functions: A Latent-Variable Analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133 (1), 101-135. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Gallinat, J., Bajbouj, M., Sander, T., Schlattmann, P., Xu, K., Ferro, E. F., Goldman, D., & Winterer, G. (2003). Association of the G1947A COMT (Val108/158Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biological Psychiatry*, 54(1), 40-48. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01973-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01973-X)
- Galvez-Sánchez, C. M., & Reyes del Paso, G. A. (2020). Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (4), 1219. <https://doi.org/10.3390/jcm9041219>
- Galvez-Sánchez, C. M., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Frontiers in Psychology*, 9, 377. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00377>
- García-Fructuoso, F. J., Lao-Villadóniga, J. I., Beyer, K., & Santos, C. (2006). Relación entre genotipos del gen catecol O-metiltransferasa y la gravedad de la fibromialgia. *Reumatología Clínica*, 2(4), 168-172. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73042-X](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73042-X)
- García-Larrea, L. (1998). Multimodal approaches to laser-evoked potential generators. *Pain Forum*, 7(4), 216-220. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(98\)80008-1](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(98)80008-1)

- Geha, P. Y., Baliki, M. N., Harden, R. N., Bauer, W. R., Parrish, T. B., & Apkarian, A. V. (2008). The Brain in Chronic CRPS Pain: Abnormal Gray-White Matter Interactions in Emotional and Autonomic Regions. *Neuron*, 60(4), 570-581. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.08.022>
- 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 (3), 243-250. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00417-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00417-7)
- Geisser, M. E., Glass, J. M., Rajcevska, L. D., Clauw, D. J., Williams, D. A., Kileny, P. R., & Gracely, R. H. (2008). A Psychophysical Study of Auditory and Pressure Sensitivity in Patients With Fibromyalgia and Healthy Controls. *The Journal of Pain*, 9(5), 417-422. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.12.006>
- Gelao, B., Fazio, L., Selvaggi, P., Di Giorgio, A., Taurisano, P., Quarto, T., Romano, R., Porcelli, A., Mancini, M., Masellis, R., Ursini, G., De Simeis, G., Caforio, G., Ferranti, L., Lo Bianco, L., Rampino, A., Todarello, O., Popolizio, T., Blasi, G., & Bertolino, A. (2014). DRD2 genotype predicts prefrontal activity during working memory after stimulation of D2 receptors with bromocriptine. *Psychopharmacology*, 231 (11), 2361-2370. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3398-9>
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry*, 66, 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.compsych.2016.01.002>
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2017). Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(10), 1013-1025. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1301391>
- George, S. R., & Kertesz, M. (1987). Met-enkephalin concentrations in striatum respond reciprocally to alterations in dopamine neurotransmission. *Peptides*, 8(3), 487-492. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(87\)90014-3](https://doi.org/10.1016/0196-9781(87)90014-3)
- George, S. Z., Wallace, M. R., Wright, T. W., Moser, M. W., Greenfield III, W. H., Sack, B. K., Herbstman, D. M., & Fillingim, R. (2008). Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*, 136(1-2), 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.019>

- George, S. Z., Wallace, M. R., Wu, S. S., Moser, M. W., Wright, T. W., Farmer, K. W., Borsa, P. A., Parr, J. J., Greenfield, W. H., Dai, Y. F., Li, H., & Fillingim, R. B. (2015). Biopsychosocial influence on shoulder pain: risk subgroups translated across preclinical and clinical prospective cohorts. *Pain*, 156(1), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000012>
- Gerra, M. C., González-Villar, A., Arendt-Nielsen, L., Pedersen, I. S., Triñanes, Y., Donnini, C., Manfredini, M., Walther, D., Moeller, G. L., Pidal-Miranda, M., Romero-Yuste, S., Arias-Gómez, M., & Carrillo-De-La-Peña, M. T. (2021). A family-based study to identify genetic biomarkers of fibromyalgia: Consideration of patients' subgroups. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(3), S144-S152.
- Gevins, A., & Cutillo, B. (1993). Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87(3), 128-143. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90119-G](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90119-G)
- Gibbs, S. E. B., & D'Esposito, M. (2005). Individual capacity differences predict working memory performance and prefrontal activity following dopamine receptor stimulation. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 5 (2), 212-221. <https://doi.org/10.3758/CABN.52.212>
- Glass, J. M. (2006). Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: New trends and future directions. *Current Rheumatology Reports*, 8(6), 425-429. <https://doi.org/10.1007/s11926-006-0036-0>
- Glass, J. M. (2008). Fibromyalgia and cognition. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69 Suppl 2, 20-24.
- Glass, J. M. (2009). Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(2), 299-311. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002>
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.004>
- Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M. L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., Clauw, D. J., & Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: Different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *Journal of Pain*, 12 (12), 1219-1229. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>

- Goertzel, B. N., Pennachin, C., de Souza Coelho, L., Gurbaxani, B., Maloney, E. M., & Jones, J. F. (2006). Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*, 7(3), 475-483. <https://doi.org/10.2217/14622416.7.3.475>
- Goesling, J., Clauw, D. J., & Hassett, A. L. (2013). Pain and Depression: An Integrative Review of Neurobiological and Psychological Factors. *Current Psychiatry Reports*, 15 (12), 421. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0421-0>
- Gold, J. M. (1997). Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54(2), 159-165. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830140071013>
- Goldberg, T. E., Egan, M. F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B. S., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2003). Executive Subprocesses in Working Memory:Relationship to Catechol-O-methyltransferase Val158Met Genotype and Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 889. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.889>
- Goldman-Rakic, P. S., Lidow, M. S., & Gallager, D. W. (1990). Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 10(7), 2125-2138.
- Golimbet, V., Gritsenko, I., Alfimova, M., Lebedeva, I., Lezheiko, T., Abramova, L., Kaleda, V., & Ebstein, R. (2006). Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives. *World Journal of Biological Psychiatry*, 7(4), 238-245. <https://doi.org/10.1080/15622970600670970>
- Gómez-Esquer, F. (2016). Bases estructurales y anatomía del dolor. In Sociedad Española del Dolor (Ed.), *Manual de Medicina del Dolor: Fundamentos, evaluación y tratamiento* (pp. 21-31). Editorial Panamericana.
- Gómez-Pérez, L., López-Martínez, A. E., & Ruiz-Párraga, G. T. (2011). Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *The Journal of Pain*, 12(4), 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.08.004>
- González-Mesa, J. M. (2015). *Relación de los polimorfismos genéticos OPRM1 y COMT con la eficacia y seguridad del tratamiento con opiáceos en dolor crónico*. Universidad de Málaga.

- 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. *The Journal of Pain*, 14(7), 709-719. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.775>
- González-Villar, A. J., Pidal-Miranda, M., Arias, M., Rodríguez-Salgado, D., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Electroencephalographic Evidence of Altered Top-Down Attentional Modulation in Fibromyalgia Patients During a Working Memory Task. *Brain Topography*, 30(4), 539-547. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0561-3>
- González-Villar, A. J., Samartin-Veiga, N., Arias, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Increased neural noise and impaired brain synchronization in fibromyalgia patients during cognitive interference. *Scientific Reports*, 7(1), 5841. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06103-4>
- González, J. L., Mercado, F., Barjola, P., Carretero, I., López-López, A., Bullones, M. A., Fernández-Sánchez, M., & Alonso, M. (2010). Generalized hypervigilance in fibromyalgia patients: An experimental analysis with the emotional Stroop paradigm. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(3), 279-287. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.05.002>
- Gosso, M. F., Geus E.J.C., D., Polderman, T. J. C., Boomsma, D. I., Heutink, P., & Posthuma, D. (2008). Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *European Journal of Human Genetics*, 16(9), 1075-1082. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.57>
- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41 (1), 1-24. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(91\)90196-U](https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90196-U)
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (1999). Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21 (4), 477-487. <https://doi.org/10.1076/jcen.21.4.477.876>
- Gratton, G., Coles, M. G. , & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9)
- Graven-Nielsen, T., Sörensen, J., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., & Arendt-Nielsen, L. (1999). Central Hyperexcitability in Fibromyalgia.

- Journal of Musculoskeletal Pain*, 7(1- 2), 261-271. https://doi.org/10.1300/J094v07n01_26
- Gürsoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., & Alaşehirli, B. (2001). Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, 21 (2), 58-61. <https://doi.org/10.1007/s002960100130>
- Gürsoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., Alaşehirli, B., & Erdal, N. (2003). Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, 23(3), 104-107. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0260-5>
- Gürsoy, S., Erdal, E., Sezgin, M., Barias, İ. Ö., Aydeniz, A., Alaşehirli, B., & Şahin, G. (2008). Which genotype of MAO gene that the patients have are likely to be most susceptible to the symptoms of fibromyalgia? *Rheumatology International*, 28(4), 307-311. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0454-y>
- Hagen, G., Gatherwright, J., Lopez, B., & Polich, J. (2006). P3a from visual stimuli: Task difficulty effects. *International Journal of Psychophysiology*, 59(1), 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.08.003>
- Hall, M. H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., Kalidindi, S., McDonald, C., Bramon, E., Murray, R. M., & Sham, P. (2009). Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family Study. *Psychological Medicine*, 39(8), 1277-1287. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005261>
- Hall, M. H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., Picchioni, M., Ettinger, U., Bramon, E., Freedman, R., Murray, R. M., & Sham, P. (2006). Heritability and Reliability of P300, P50 and Duration Mismatch Negativity. *Behavior Genetics*, 36(6), 845-857. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9091-6>
- Han, L., Liu, Y., Zhang, D., Jin, Y., & Luo, Y. (2013). Low-Arousal Speech Noise Improves Performance in N-Back Task: An ERP Study. *PLoS ONE*, 8(10), 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076261>
- Handley, S. J., Capon, A., Copp, C., & Harper, C. (2002). Conditional reasoning and the Tower of Hanoi: The role of spatial and verbal working memory. *British Journal of Psychology*, 93 (4), 501-518. <https://doi.org/10.1348/000712602761381376>
- Hassett, A. L., Cone, J. D., Patella, S. J., & Sigal, L. H. (2000). The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia

- syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 43 (11), 2493-2500. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:113.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:113.0.CO;2-W)
- Heinricher, M. M. (2016). Pain Modulation and the Transition from Acute to Chronic Pain. In C. Ma & Y. Huang (Eds.), *Translational Research in Pain and Itch. Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 105-115). Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7537-3_8
- Heinricher, M. M., Barbaro, N. M., & Fields, H. L. (1989). Putative Nociceptive Modulating Neurons in the Rostral Ventromedial Medulla of the Rat: Firing of On- and Off-Cells Is Related to Nociceptive Responsiveness. *Somatosensory & Motor Research*, 6(4), 427-439. <https://doi.org/10.3109/08990228909144685>
- Herrmann, M. J., Walter, A., Schreppel, T., Ehrlis, A.-C., Pauli, P., Lesch, K.-P., & Fallgatter, A. J. (2007). D4 receptor gene variation modulates activation of prefrontal cortex during working memory. *European Journal of Neuroscience*, 26(10), 2713-2718. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05921.x>
- High, K. N. W. (2008). Pain Pathways: Peripheral, Spinal, Ascending, and Descending Pathways. In H. T. Benzon, J. P. Rathmell, C. L. Wu, D. C. Turk, & C. E. Argoff (Eds.), *Raj's Practical Management of Pain* (Fourth, pp. 119-134). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-032304184-3.50010-8>
- Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P. S., & Griffith, R. (1992). Simultaneous Amplification and Detection of Specific DNA Sequences. *Bio/Technology*, 10(4), 413-417. <https://doi.org/10.1038/nbt0492-413>
- Hollins, M., Harper, D., Gallagher, S., Owings, E. W., Lim, P. F., Miller, V., Siddiqi, M. Q., & Maixner, W. (2009). Perceived intensity and unpleasantness of cutaneous and auditory stimuli: An evaluation of the generalized hypervigilance hypothesis. *Pain*, 141 (3), 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.10.003>
- Humphrey, L., Arbuckle, R., Mease, P., Williams, D. A., Samsoe, B. D., & Gilbert, C. (2010). Fatigue in fibromyalgia: A conceptual model informed by patient interviews. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-216>
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, 205(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2340-1>
- Ibarra, E. (2006). Una nueva definición de "dolor". Un imperativo de nuestros días. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 13(2), 65-72.

- Inanir, A., Karakus, N., Ates, O., Sezer, S., Bozkurt, N., Inanir, S., & Yigit, S. (2014). Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica*, 44(10), 952-956. <https://doi.org/10.3109/00498254.2014.913083>
- Ingelman-Sundberg, M. (2001). Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *Journal of Internal Medicine*, 250(3), 186-200. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00879.x>
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gaceta Sanitaria*, 19(4), 333-341. <https://doi.org/10.1157/13078029>
- International Association for the Study of Pain. (1994). *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms* (H. Merskey & N. Bogduk (eds.); Second). IASP Press.
- Isreal, J. B., Chesney, G. L., Wickens, C. D., & Donchin, E. (1980). P300 and Tracking Difficulty: Evidence For Multiple Resources in Dual-Task Performance. *Psychophysiology*, 17(3), 259-273. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb00146.x>
- Iverson, G. L. (2001). Interpreting change on the WAIS-III/WMS-III in clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(2), 183-191. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(00\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(00)00060-3)
- Jarcho, J. M., Mayer, E. A., Jiang, Z. K., Feier, N. A., & London, E. D. (2012). Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction. *Pain*, 153 (4), 744-754. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.002>
- Jonides, J., Reuter-Lorenz, P. A., Smith, E. E., Awh, E., Barnes, L. L., Drain, M., Glass, J., Lauber, E. J., Patalano, A. L., & Schumacher, E. H. (1996). Verbal and Spatial Working Memory In Humans. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 35 (C), 43-88. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60572-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60572-1)
- Karlsgodt, K. H., Bachman, P., Winkler, A. M., Bearden, C. E., & Glahn, D. C. (2011). Genetic influence on the working memory circuitry: Behavior, structure, function and extensions to illness. *Behavioural Brain Research*, 225(2), 610-622. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.08.016>
- Katsanis, J., Iacono, W. G., McGue, M. K., & Carlson, S. R. (1997). P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology*, 34(1), 4758. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997>

tb02415.x

- Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The Prevalence and Clinical Impact of Reported Cognitive Difficulties (Fibrofog) in Patients with Rheumatic Disease with and Without Fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 10(2), 53-58. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f>
- Kellendonk, C., Simpson, E. H., Polan, H. J., Malleret, G., Vronskaya, S., Winiger, V., Moore, H., & Kandel, E. R. (2006). Transient and Selective Overexpression of Dopamine D2 Receptors in the Striatum Causes Persistent Abnormalities in Prefrontal Cortex Functioning. *Neuron*, 49(4), 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.01.023>
- Kenntner-Mabiala, R., Weyers, P., & Pauli, P. (2007). Independent effects of emotion and attention on sensory and affective pain perception. *Cognition & Emotion*, 21 (8), 1615-1629. <https://doi.org/10.1080/02699930701252249>
- Kessel, D., García-Rubio, M. J., González, E. K., Tapia, M., López-Martín, S., Román, F. J., Capilla, A., Martínez, K., Colom, R., & Carretié, L. (2016). Working memory of emotional stimuli: Electrophysiological characterization. *Biological Psychology*, 119, 190-199. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.07.009>
- Khatibi, A., Dehghani, M., Sharpe, L., Asmundson, G. J. G., & Pouretmad, H. (2009). Selective attention towards painful faces among chronic pain patients: Evidence from a modified version of the dot-probe. *Pain*, 142(1), 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.11.020>
- Kida, T., Kaneda, T., & Nishihira, Y. (2012). Dual-task repetition alters event-related brain potentials and task performance. *Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1123-1130. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.001>
- Kim, S.-H., Kim, S.-H., Kim, S.-K., Nam, E. J., Han, S. W., & Lee, S. J. (2012). Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 32(5), 1135-1142. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1762-1>
- Kim, S. K., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., Hong, S. J., Kim, H. S., Lee, H. S., Kim, H. A., Joung, C. I., Bae, J., Choe, J. Y., & Lee, S. S. (2013). Association of Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase 1 Gene Polymorphisms with Fibromyalgia Syndrome in a Korean Population. *The Journal of Rheumatology*, 40(3), 316-322. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120929>
- Kimberg, D., & D'Esposito, M. (2003). Cognitive effects of the dopamine

- receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia*, 41(8), 1020-1027. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00317-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00317-2)
- Kimberg, D., D'Esposito, M., & Farah, M. (1997). Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport*, 8(16), 3581-3585.
- Kimberg, D. Y., D'Esposito, M., & Farah, M. J. (1997). Cognitive Functions in the Prefrontal Cortex—Working Memory and Executive Control. *Current Directions in Psychological Science*, 6(6), 185-192. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10772959>
- King, C. D., Jastrowski Mano, K. E., Barnett, K. A., Pfeiffer, M., Ting, T. V., & Kashikar-Zuck, S. (2017). Pressure Pain Threshold and Anxiety in Adolescent Females With and Without Juvenile Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 33(7), 620-626. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000444>
- Klug, W. S., Cummings, M. R., Spencer, C. A., & Palladino, M. A. (2013). *Conceptos de genética* (10th ed.). Pearson.
- Kodama, T., Hikosaka, K., & Watanabe, M. (2002). Differential changes in glutamate concentration in the primate prefrontal cortex during spatial delayed alternation and sensory-guided tasks. *Experimental Brain Research*, 145(2), 133-141. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1084-y>
- Koenen, L. R., Icenhour, A., Forkmann, K., Pasler, A., Theysohn, N., Forsting, M., Bingel, U., & Elsenbruch, S. (2017). Greater fear of visceral pain contributes to differences between visceral and somatic pain in healthy women. *PAIN*, 158(8), 1599-1608. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000924>
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38(3), 557-577. <https://doi.org/10.1017/S0048577201990559>
- Kosek, E., Ekholm, J., & Hansson, P. (1996). Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*, 68(2-3), 375-383. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03188-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03188-0)
- Kravitz, H. M., & Katz, R. S. (2015). Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatology International*, 35(7), 1115-1125. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3208-7>
- Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., Sindelka, R., Sjöback, R., Sjögreen, B., Strömbom, L., Ståhlberg, A., & Zoric,

- N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(2-3), 95-125. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.007>
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated Brain Gray Matter Loss in Fibromyalgia Patients: Premature Aging of the Brain? *Journal of Neuroscience*, 27(15), 4004-4007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0098-07.2007>
- Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (1997). Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(3), 297-306. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00301-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00301-7)
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, 10(9), 895-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Lawrence, J. M., Hoeft, F., Sheau, K. E., & Mackey, S. C. (2011). Strategy-dependent Dissociation of the Neural Correlates Involved in Pain Modulation. *Anesthesiology*, 115(4), 844-851. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31822b79ea>
- Leavitt, F., & Katz, R. S. (2006). Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 33(1), 127-132.
- Leavitt, F., & Katz, R. S. (2008). Speed of mental operations in fibromyalgia a selective naming speed deficit. *Journal of Clinical Rheumatology*, 14(4), 214-218. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a2472>
- Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., & Heard, A. R. (2002). Cognitive and Dissociative Manifestations in Fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 8(2), 77-84. <https://doi.org/10.1097/00124743-200204000-00003>
- Lee, Y. H., Kim, J.-H., & Song, G. G. (2015). Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: a meta-analysis. *Rheumatology International*, 35(1), 159-166. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3075-2>
- Lefebvre, C. D., Marchand, Y., Eskes, G. A., & Connolly, J. F. (2005). Assessment of working memory abilities using an event-related brain potential (ERP)-compatible digit span backward task. *Clinical Neurophysiology*, 116(7), 1665-1680. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.03.015>

- Legrain, V., Guérit, J.-M., Bruyer, R., & Plaghki, L. (2003). Electrophysiological correlates of attentional orientation in humans to strong intensity deviant nociceptive stimuli, inside and outside the focus of spatial attention. *Neuroscience Letters*, 339(2), 107-110. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)01485-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)01485-4)
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.10.005>
- Lenartowicz, A., Escobedo-Quiroz, R., & Cohen, J. D. (2010). Updating of context in working memory: An event-related potential study. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 10(2), 298-315. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.2.298>
- Leng, Y., Diem, S. J., Stone, K. L., & Yaffe, K. (2018). Antidepressant Use and Cognitive Outcomes in Very Old Women. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(10), 1390-1395. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx226>
- Lewin, B. (2004). The content of the genome. In *Genes VIII* (8th Editio, pp. 59-81). Person Pentince Hall.
- Löbel, M., Mooslechner, A. A., Bauer, S., Günther, S., Letsch, A., Hanitsch, L. G., Grabowski, P., Meisel, C., Volk, H. D., & Scheibenbogen, C. (2015). Polymorphism in COMT is associated with IgG3 subclass level and susceptibility to infection in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 13(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0628-4>
- Loevinger, B. L., Shirtcliff, E. A., Muller, D., Alonso, C., & Coe, C. L. (2012). Delineating psychological and biomedical profiles in a heterogeneous fibromyalgia population using cluster analysis. *Clinical Rheumatology*, 31(4), 677-685. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1912-1>
- López-Solà, M., Pujol, J., Wager, T. D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., García-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodríguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F., & Deus, J. (2014). Altered Functional Magnetic Resonance Imaging Responses to Nonpainful Sensory Stimulation in Fibromyalgia Patients. *Arthritis & Rheumatology*, 66(11), 3200-3209. <https://doi.org/10.1002/art.38781>
- López Zunini, R. A., Knoefel, F., Lord, C., Dzuali, F., Breau, M., Sweet, L., Goubran, R., & Taler, V. (2016). Event-related potentials elicited during working memory are altered in mild cognitive impairment. *International*

- Journal of Psychophysiology*, 109, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.09.012>
- Lorenz, J. (1998). Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 57(8), S19-S22. <https://doi.org/10.1007/s003930050228>
- Lubitz, A. F., Niedeggen, M., & Feser, M. (2017). Aging and working memory performance: Electrophysiological correlates of high and low performing elderly. *Neuropsychologia*, 106(September), 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.09.002>
- Luciana, M., & Collins, P. F. (1997). Dopaminergic Modulation of Working Memory for Spatial but Not Object Cues in Normal Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(3), 330-347. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.3.330>
- Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain*, 131(12), 3222-3231. <https://doi.org/10.1093/brain/awn229>
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159(4), 652-654. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.652>
- Malin, K., & Littlejohn, G. O. (2016). Psychological factors mediate key symptoms of fibromyalgia through their influence on stress. *Clinical Rheumatology*, 35(9), 2353-2357. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3315-9>
- Malyuchenko, N. V., Schegolkova, J. V., Kulikova, M. A., Timofeeva, M. A., Shlepzova, V. A., Sysoeva, O. V., Ivanitsky, A. M., & Tonevitsky, A. G. (2010). Effects of genetic variations in the dopaminergic system on fatigue in humans: Gender aspects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 149(2), 226-232. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-0913-4>
- Mammarella, I. C., & Cornoldi, C. (2005). Sequence and space: The critical role of a backward spatial span in the working memory deficit of visuospatial learning disabled children. *Cognitive Neuropsychology*, 22(8), 1055-1068. <https://doi.org/10.1080/02643290442000509>
- Manchikanti, L., Soin, A., Benyamin, R. M., Singh, V., Falco, F. J. E., Calodney, A. K., Grami, V., & Hirsch, J. A. (2018). An update of the systematic appraisal

- of the accuracy and utility of discography in chronic spinal pain. *Pain Physician*, 21(2), 91110. <https://doi.org/10.36076/ppj.2018.2.91>
- Manglam, M. K., Ram, D., Praharaj, S. K., & Sarkhel, S. (2010). Working memory in schizophrenia. *Germán Journal of Psychiatry*, 13 (3), 116-120. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(15\)31337-7](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(15)31337-7)
- Manoach, D. S., Gollub, R. L., Benson, E. S., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Saper, C. B., & Rauch, S. L. (2000). Schizophrenia subjects show fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during a working memory task. *Biological Psychiatry*, 48(2), 99-109.
- Marchand, S. (2008). The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(2), 285-309. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.04.003>
- Marco-Pallarés, J., Cucurell, D., Cunillera, T., Kramer, U. M., Cámara, E., Nager, W., Bauer, P., Schüle, R., Schols, L., Münte, T. F., & Rodríguez-Fornells, A. (2009). Genetic Variability in the Dopamine System (Dopamine Receptor D4, Catechol-O-Methyltransferase) Modulates Neurophysiological Responses to Gains and Losses. *Biological Psychiatry*, 66(2), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.006>
- Markett, S. A., Montag, C., & Reuter, M. (2010). The association between dopamine DRD2 polymorphisms and working memory capacity is modulated by a functional polymorphism on the nicotinic receptor gene CHRNA4. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22 (9), 1944-1954. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21354>
- Martínez-Jauand, M. (2013). *Factores genéticos y psicosociales implicados en la modulación del dolor*. Universitat de les Illes Balears.
- Martínez-Jauand, M., Sitges, C., Rodríguez, V., Picornell, A., Ramon, M., Buskila, D., & Montoya, P. (2013). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *European Journal of Pain*, 17(1), 16-27. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00153.x>
- Martinez-Lavin, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 9 (4), 216. <https://doi.org/10.1186/ar2146>
- Martínez-Martínez, L.-A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., & Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic Nervous System Dysfunction in

- Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 20(3), 146-150. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>
- Martins, I., & Tavares, I. (2017). Reticular Formation and Pain: The Past and the Future. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00051>
- Martinsen, S., Flodin, P., Berrebi, J., Lofgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Ingvar, M., Fransson, P., & Kosek, E. (2014). Fibromyalgia patients had normal distraction related pain inhibition but cognitive impairment reflected in caudate nucleus and hippocampus during the Stroop color word test. *PLoS ONE*, 9(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108637>
- Massó, P. (2008). *Estudio de asociación de polimorfismos en los genes "COMT, MAO-A, MAO- B" y "DAT" con el riesgo de esquizofrenia y de aparición de efectos extrapiramidales en pacientes tratados con antipsicóticos*. Universidad de Barcelona.
- Mathys, V., Lefevre, P., Fontaine, V., Dehem, M., Donnio, P. Y., Février, F., Le Coustumier, A., & Bifani, P. (2007). La PCR en temps réel: Principe et application en infectiologie. *Antibiotiques*, 9(3), 205-211. [https://doi.org/10.1016/S1294-5501\(07\)91380-1](https://doi.org/10.1016/S1294-5501(07)91380-1)
- Matsuda, J. B., Barbosa, F. R., Morel, L. J. F., Franca, S. D., Zingaretti, S. M., da Silva, L. M., Pereira, A. M. S., Marins, M., & Fachin, A. L. (2010). Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: Triggers of fibromyalgia? *Revista Brasileira De Reumatologia*, 50(2), 141-149.
- Matsuzaka, C. T., Christofolini, D., Ota, V. K., Gadelha, A., Berberian, A. A., Noto, C., Mazzotti, D. R., Spindola, L. M., Moretti, P. N., Smith, M. A. C., Melaragno, M. I., Belangero, S. I., & Bressan, R. A. (2017). Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 39(4), 302-308. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1987>
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., Kolachana, B., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 6186-6191. <https://doi.org/10.1073/pnas.0931309100>
- McChesney, K. A., & Weits, G. (2017). Psychosocial and Cultural Aspects of Pain. In *Pain Medicine* (pp. 129-132). Springer International Publishing.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-43133-8_31

McDermid, A. J., Rollman, G. B., & McCain, G. A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia evidence of perceptual amplification. *Pain*, 66, 133-144.

McNeil, D. W., & Rainwater, A. J. (1998). Development of the Fear of Pain Questionnaire-III. *Journal of Behavioral Medicine*, 21 (4), 389-410. <https://doi.org/10.1023/A:1018782831217>

Meagher, M. W., Arnau, R. C., & Rhudy, J. L. (2001). Pain and Emotion: Effects of Affective Picture Modulation. *Psychosomatic Medicine*, 63 (1), 79-90. <https://doi.org/10.1097/00006842-200101000-00010>

Mease, P. J., Arnold, L. M., Crofford, L. J., Williams, D. A., Russell, I. J., Humphrey, L., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Identifying the clinical domains of fibromyalgia: Contributions from clinician and patient delphi exercises. *Arthritis & Rheumatism*, 59(7), 952-960. <https://doi.org/10.1002/art.23826>

Mehta, M. A., Swainson, R., Ogilvie, A. D., Sahakian, B., & Robbins, T. W. (2001). Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D2 agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology*, 159(1), 10-20. <https://doi.org/10.1007/s002130100851>

Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The Skin Senses*, 1, 423-443.

Mercado, F., Ferrera, D., Fernandes-Magalhaes, R., Peláez, I., & Barjola, P. (2021). Altered Subprocesses of Working Memory in Patients with Fibromyalgia: An Event-Related Potential Study Using N -Back Task. *Pain Medicine*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab190>

Mercado, F., González, J. L., Barjola, P., Fernández-Sánchez, M., López-López, A., Alonso, M., & Gómez-Esquer, F. (2013). Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: Emotional intrusion of symptom-related words. *International Journal of Psychophysiology*, 88(2), 182-192. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.017>

Mergener, M., Becker, R. M. R., dos Santos, A. F., dos Santos, G. A., & de Andrade, F. M. (2011). Influence of the interaction between environmental quality and T102C SNP in the HTR2A gene on fibromyalgia susceptibility. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 51 (6), 587-602.

Mestrovic, A. H., Tudor, L., Nikolac Perkovic, M., Nedic Erjavec, G.,

- Kovacic Petrovic, Z., Svob Strac, D., Konjevod, M., & Pivac, N. (2018). Significant association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158/108Met polymorphism and cognitive function in veterans with PTSD. *Neuroscience Letters*, 666(October 2017), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.033>
- Meyer-Lindenberg, A., Nichols, T., Callicott, J. H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholtz, J., Mattay, V. S., Egan, M., & Weinberger, D. R. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Molecular Psychiatry*, 11 (9), 867-877. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001860>
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Buela-Casal, G. (2011). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology and Health*, 26(6), 765-780. <https://doi.org/10.1080/08870446.2010.493611>
- Miró, J. (2006). *Dolor crónico. Procedimientos de evaluación e intervención psicológica* Title (2ª). Desclée.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41 (1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Montero, J. (2008). Introducción al dolor. El dolor neuropático. In A. Rey Pérez (Ed.), *Dolor Neuropático. Neurología caso a caso* (pp. 1-8). Editorial Panamericana.
- Morey, R. A., Dolcos, F., Petty, C. M., Cooper, D. A., Hayes, J. P., LaBar, K. S., & McCarthy, G. (2009). The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 43(8), 809-817. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.10.014>
- Müller, U., von Cramon, D. Y., & Pollmann, S. (1998). D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 18(7), 2720-2728.
- Mullis, K. (1990). Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. *Annales de Biologie Clinique*, 48(8), 579-582.
- Munguía-Izquierdo, D., Legaz-Arrese, A., Moliner-Urdiales, D., & Reverter-Masía, J. (2008). Neuropsychological performance in patients with

- fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety. *Psicothema*, 20(3), 427-431.
- Mura, T., Proust-Lima, C., Akbaraly, T., Amieva, H., Tzourio, C., Chevassus, H., Picot, M.-C., Jacquemin-Gadda, H., & Berr, C. (2013). Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: Results from the Three-city study. *European Neuropsychopharmacology*, 23 (3), 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.05.004>
- Murison, R. (2016). The neurobiology of stress. In M. Al'absi & M. A. Flaten (Eds.), *The Neuroscience of pain, stress, and emotion* (pp. 29-50). Elsevier.
- Nackley, A. G., Shabalina, S. A., Tchivileva, I. E., Satterfield, K., Korchynskyi, O., Makarov, S. S., Maixner, W., & Diatchenko, L. (2006). Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science*, 314(5807), 1930-1933. <https://doi.org/10.1126/science.1131262>
- Nackley, A. G., Tan, K. S., Fecho, K., Flood, P., Diatchenko, L., & Maixner, W. (2007). Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β_2 - and β_3 -adrenergic receptors. *Pain*, 128(3), 199-208. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.022>
- Naef, M., Müller, U., Linssen, A., Clark, L., Robbins, T. W., & Eisenegger, C. (2017). Effects of dopamine D2/D3 receptor antagonism on human planning and spatial working memory. *Translational Psychiatry*, 7 (4), e1107-e1107. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.56>
- Nagel, I. E., Chicherio, C., Li, S.-C., von Oertzen, T., Sander, T., Villringer, A., Heekeren, H. R., Bäckman, L., & Lindenberger, U. (2008). Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2(1), 1-8. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.001.2008>
- Nash, A. J., & Fernandez, M. (1996). P300 and allocation of attention in dual-tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 23(3), 171-180. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(96\)00049-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(96)00049-9)
- Nicholson, B. (2006). Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *The American Journal of Managed Care*, 12(9 Suppl), S256-62.
- Nix, W. A. (2017). Acute and chronic pain. In W. A. Nix (Ed.), *Mucles, nerves and pain. A guide to diagnosis, pain concepts and therapy* (pp. 111-129). Springer.
- Nolan, K. A., Bilder, R. M., Lachman, H. M., & Volavka, J. (2004). Catechol O

- Methyltransferase Val 158 Met Polymorphism in Schizophrenia: Differential Effects of Val and Met Alleles on Cognitive Stability and Flexibility. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 359-361. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.359>
- Offenbaecher, M., Bondy, B., Jonge, S. De, Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P., & Ackenheil, M. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism*, 42 (11), 2482-2488. 3.0.CO;2-B
- Ohnishi, T., Hashimoto, R., Mori, T., Nemoto, K., Moriguchi, Y., Iida, H., Noguchi, H., Nakabayashi, T., Hori, H., Ohmori, M., Tsukue, R., Anami, K., Hirabayashi, N., Harada, S., Arima, K., Saitoh, O., & Kunugi, H. (2006). The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*, 129(2), 399-410. <https://doi.org/10.1093/brain/awh702>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Oliveira, P. J., & Costa, M. E. (2012). Psychosocial Factors in Fibromyalgia: A Qualitative Study on Life Stories and Meanings of Living with Fibromyalgia. In *New Insights into Fibromyalgia* (Issue 2004). <https://doi.org/10.5772/26881>
- Orenius, T. I., Raij, T. T., Nuortimo, A., Naatanen, P., Lipsanen, J., & Karlsson, H. (2017). The interaction of emotion and pain in the insula and secondary somatosensory cortex. *Neuroscience*, 349, 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.047>
- Ossipov, M. H., & Porreca, F. (2005). Descending modulation of pain. In H. Merksey, J. D. Loeser, & R. Dubner (Eds.), *The paths of pain 1975-2005* (pp. 117-130). IASP Press.
- Oswald, J., Salemi, S., Michel, B. A., & Sprott, H. (2008). Use of the Short-Form-36 Health Survey to detect a subgroup of fibromyalgia patients with psychological dysfunction. *Clinical Rheumatology*, 27(7), 919-921. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0874-4>
- Ott, T., & Nieder, A. (2016). Dopamine D2 Receptors Enhance Population Dynamics in Primate Prefrontal Working Memory Circuits. *Cerebral Cortex*, 27(9), 4423-4435. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw244>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional

- neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46-59. <https://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Pariente, A., de Gage, S. B., Moore, N., & Bégaud, B. (2016). The Benzodiazepine-Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs*, 30 (1), 1-7. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0305-4>
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive Function in Fibromyalgia Patients. *Arthritis & Rheumatism*, 44(9), 2125-2133. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:93.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:93.0.CO;2-1)
- Park, D. J., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., Kim, S. K., Lee, Y. A., Hong, S. J., Kim, H. S., Lee, H. S., Kim, H. A., Joung, C. I., Kim, S. H., & Lee, S. S. (2016). Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population. *Rheumatology (United Kingdom)*, 55(8), 1518-1527. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew180>
- Park, D. J., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., Kim, S. K., Lee, Y. A., Hong, S. J., Kim, H. S., Lee, H. S., Kim, H. A., Joung, C. I., Kim, S. H., & Lee, S. S. (2018). Association between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and fibromyalgia in a Korean population: a multicenter study. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1726-5>
- Park, D. J., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., Kim, S. K., Lee, Y. A., Hong, S. J., Kim, H. S., Lee, H. S., Kim, H. A., Joung, C. I., & Lee, S. S. (2016). Association between catechol- O-methyl transferase gene polymorphisms and fibromyalgia in a Korean population: A case-control study. *European Journal of Pain*, 20(7), 1131-1139. <https://doi.org/10.1002/ejp.837>
- Park, D. J., & Lee, S. S. (2017). New insights into the genetics of fibromyalgia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(6), 984-995. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.207>
- Peláez, I. (2019). *Índices neurales y conductuales de la modulación del dolor mediante estimulación emocional no consciente en población sana y con fibromialgia*. Universidad Rey Juan Carlos.
- Peláez, I., Ferrera, D., Barjola, P., Fernandes, R., & Mercado, F. (2019). Subliminal emotional pictures are capable of modulating early cerebral responses to pain in fibromyalgia. *PLOS ONE*, 14 (6), e0217909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217909>
- Pelegrina, S., Lechuga, M. T., Castellanos, M. C., & Elosúa, M. R. (2016). Memoria de trabajo. In T. Bajo Molina, L. J. Fuentes Melero, J. Lupiañez Castillo, & C. Ruedo Cuerva (Eds.), *Mente y Cerebro. Desde La Psicología*

- experimental a la Neurociencia cognitiva* (pp. 237-262). Alianza Editorial.
- Pellegrino, M. J., Waylonis, G. W., & Sommer, A. (1989). Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 70(1), 61-63.
- Peng, W., Meng, J., Lou, Y., Li, X., Lei, Y., & Yan, D. (2019). Reduced empathic pain processing in patients with somatoform pain disorder: Evidence from behavioral and neurophysiological measures. *International Journal of Psychophysiology*, 139(September 2018), 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2019.03.004>
- Pérez-Aranda, A., Andrés-Rodríguez, L., Feliu-Soler, A., Núñez, C., Stephan-Otto, C., Pastor-Mira, M. A., López-Roig, S., Peñacoba, C., Calandre, E. P., Slim, M., Salgueiro, M., Feixas, G., & Luciano, J. V. (2019). Clustering a large Spanish sample of patients with fibromyalgia using the Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised: differences in clinical outcomes, economic costs, inflammatory markers, and gray matter volumes. *Pain*, 160(4), 908-921. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001468>
- 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(3), 283-292. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00259-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00259-1)
- Petrovic, P. (2002). Placebo and Opioid Analgesia-- Imaging a Shared Neuronal Network. *Science*, 295(5560), 1737-1740. <https://doi.org/10.1126/science.1067176>
- Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, 2018(11), e5907. <https://doi.org/10.7717/peerj.5907>
- Pinal, D., Zurrón, M., & Díaz, F. (2014). Effects of load and maintenance duration on the time course of information encoding and retrieval in working memory: From perceptual analysis to post-categorization processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 (1 APR), 1-15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00165>
- Poitras, E., & Houde, A. (2002). La PCR en temps réel: Principes et applications. *Reviews in Biology Adn Biotechnology*, 2 (2), 2-11.
- Polich, J. (2003). Theoretical Overview of P3a and P3b. In *Detection of Change* (pp. 83-98). Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615->

0294-4_5

- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. <https://doi.org/10.1016Zj.clinph.2007.04.019>
- Potvin, S., Larouche, A., Normand, E., de Souza, J. B., Gaumond, I., Grignon, S., & Marchand, S. (2009). DRD3 Ser9Gly Polymorphism Is Related to Thermal Pain Perception and Modulation in Chronic Widespread Pain Patients and Healthy Controls. *Journal of Pain*, 10(9), 969-975. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.03.013>
- Pourtois, G., Delplanque, S., Michel, C., & Vuilleumier, P. (2008). Beyond Conventional Event-related Brain Potential (ERP): Exploring the Time-course of Visual Emotion Processing Using Topographic and Principal Component Analyses. *Brain Topography*, 20(4), 265-277. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0053-6>
- Pulvers, K., & Hood, A. (2013). The Role of Positive Traits and Pain Catastrophizing in Pain Perception. *Current Pain and Headache Reports*, 17(5), 330. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0330-2>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161 (9), 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.jpain.0000000000001939>
- Redick, T. S., & Lindsey, D. R. B. (2013). Complex span and n-back measures of working memory: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin and Review*, 20(6), 1102-1113. <https://doi.org/10.3758/s13423-013-0453-9>
- Rehm, S. E., Koroschetz, J., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tolle, T. R., & Baron, R. (2010). A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology*, 49(6), 1146-1152. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq066>
- Restrepo-Medrano, J. C., Ronda-Pérez, E., Vives-Cases, C., & Gil-González, D. (2009). ¿Qué sabemos sobre los Factores de Riesgo de la Fibromialgia? *Revista de Salud Publica*, 11 (4), 662-674.
- Reyes del Paso, G. A., Pulgar, Á., Duschek, S., & Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular

- regulation, pain, emotional disorders and medication. *European Journal of Pain*, 16(3), 421-429. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x>
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2001). The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 14(3), 241-245. <https://doi.org/10.1097/00001504-200105000-00012>
- Ringkamp, M., & Meyer, R. A. (2008). Physiology of Nociceptors. In R. H. Masland, T. D. Albright, T. D. Albright, R. H. Masland, P. Dallos, D. Oertel, S. Firestein, G. K. Beauchamp, M. Catherine Bushnell, A. I. Basbaum, J. H. Kaas, & E. P. B. T.-T. S. A. C. R. Gardner (Eds.), *The Senses: A Comprehensive Reference* (pp. 97-114). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-012370880-9.00146-8>
- Rivera, J., & González, 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.
- Rodriguez-Pinto, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., & Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and cytokines. *Immunology Letters*, 161 (2), 200-203. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009>
- Roelofs, J., Peters, M. L., van der Zijden, M., & Vlaeyen, J. W. . (2004). Does fear of pain moderate the effects of sensory focusing and distraction on cold pressor pain in pain-free individuals? *The Journal of Pain*, 5(5), 250-256. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.04.001>
- Roldán-Tapia, L., Cánovas-López, R., Cimadevilla, J., & Valverde, M. (2007). Cognition and Perception Deficits in Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 3(3), 101-109. [https://doi.org/10.1016/S2173-5743\(07\)70224-1](https://doi.org/10.1016/S2173-5743(07)70224-1)
- Romera, E., Perena, M., Perena, M., & Rodrigo, M. (2000). Neurofisiología del dolor. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 7(Supl. II), 11-17.
- Ruiz-Vargas, J. M. (2010). Memoria a corto plazo. In J. M. Ruiz-Vargas (Ed.), *Manual de Psicología de la Memoria* (pp. 143-180). Síntesis.
- Ryu, E. (2011). Effects of skewness and kurtosis on normal-theory based maximum likelihood test statistic in multilevel structural equation modeling. *Behavior Research Methods*, 43 (4), 1066-1074. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0115-7>
- Salisbury, D. F., Collins, K. C., & McCarley, R. W. (2010). Reductions in the N1 and P2 Auditory Event-Related Potentials in First-Hospitalized and

- Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 991-1000. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp003>
- Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage: Clinical*, 23(July 2018), 101817. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101817>
- Sambataro, F., Reed, J. D., Murty, V. P., Das, S., Tan, H. Y., Callicott, J. H., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2009). Catechol-O-Methyltransferase Valine158Methionine Polymorphism Modulates Brain Networks Underlying Working Memory Across Adulthood. *Biological Psychiatry*, 66(6), 540-548. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.014>
- 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. *Clinica y Salud*, 14(3), 249-280.
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*, 5(4), 311-328. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00163.x>
- Sawaguchi, T., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, 251 (4996), 947-950.
- Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T., Jürgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E., & Bogdahn, U. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia - A voxel-based morphometry study. *Pain*, 132 (SUPPL. 1), S109-S116. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.010>
- Schmidt-Wilcke, Tobias, Kairys, A., Ichesco, E., Fernandez-Sanchez, M. L., Barjola, P., Heitzeg, M., Harris, R. E., Clauw, D. J., Glass, J., & Williams, D. A. (2014). Changes in Clinical Pain in Fibromyalgia Patients Correlate with Changes in Brain Activation in the Cingulate Cortex in a Response Inhibition Task. *Pain Medicine*, 15(8), 1346-1358. <https://doi.org/10.1111/pme.12460>
- Schmith, V. D., Campbell, D. A., Sehgal, S., Anderson, W. H., Burns, D. K., Middleton, L. T., & Roses, A. D. (2003). Pharmacogenetics and disease genetics of complex diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60(8), 1636-1646. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-2369-4>
- Selvaggi, P., Pergola, G., Gelao, B., Di Carlo, P., Nettis, M. A., Amico, G., Fazio, L., Rampino, A., Sambataro, F., Blasi, G., & Bertolino, A. (2018). Genetic Variation of a DRD2 Co-expression Network is Associated with Changes in

- Prefrontal Function After D2 Receptors Stimulation. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy022> [doi]
- Seo, J., Kim, S.-H., Kim, Y.-T., Song, H., Lee, J., Kim, S.-H., Han, S. W., Nam, E. J., Kim, S.-K., Lee, H. J., Lee, S.-J., & Chang, Y. (2012). Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS ONE*, 7 (6), e37808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037808>
- Sephton, S. E., Studts, J. L., Hoover, K., Weissbecker, I., Lynch, G., Ho, I., McGuffin, S., & Salmon, P. (2003). Biological and Psychological Factors Associated with Memory Function in Fibromyalgia Syndrome. *Health Psychology*, 22(6), 592-597. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.592>
- Shah, P., & Miyake, A. (1996). The separability of working memory resources for spatial thinking and language processing: An individual differences approach. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125, 4-27.
- Shannon, C., Douse, K., McCusker, C., Feeney, L., Barrett, S., & Mulholland, C. (2011). The association between childhood trauma and memory functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 531-537. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp096>
- Shipley, G. L. (2006). An introduction to real-time PCR. In M. Tevfik Dorak (Ed.), *Real - time PCR* (First, pp. 1-30). Taylor & Francis Group.
- Shmygalev, S., Dagtekin, O., Gerbershagen, H. J., Marcus, H., Jübner, M., Sabatowski, R., & Petzke, F. (2014). Assessing Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain and Therapy*, 3 (2), 85-101. <https://doi.org/10.1007/s40122-014-0028-0>
- Sindermann, C., Luo, R., Zhang, Y., Kendrick, K. M., Becker, B., & Montag, C. (2018). The COMT Val158Met Polymorphism and Reaction to a Transgression: Findings of Genetic Associations in Both Chinese and German Samples. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00148>
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann, K., Braus, D. F., Goldman, D., Büchel, C., & Heinz, A. (2005). Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 25(4), 836-842. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1792-04.2005>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. (1982). *Manual del Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI)*. TEA Ediciones.

- Stahl, S. M. (2009). Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24 (S1), S11-S17. <https://doi.org/10.1002/hup.1029>
- Staud, R. (2013). The important role of CNS facilitation and inhibition for chronic pain. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 8(6), 639-646. <https://doi.org/10.2217/ijr.13.57>
- Staud, R., Cannon, R. C., Mauderli, A. P., Robinson, M. E., Price, D. D., & Vierck, C. J. (2003). Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 102(1), 87-95. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00344-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00344-5)
- Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *European Journal of Pain*, 12(8), 1078-1089. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.002>
- Staud, R., Price, D. D., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., & Vierck, C. J. (2004). Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, 110(3), 689-696. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.009>
- Staud, R., & Rodriguez, M. E. (2006). Mechanisms of Disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2 (2), 90-98. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0091>
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91 (1), 165-175. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2)
- Staud, R., Weyl, E. E., Riley, J. L., & Fillingim, R. B. (2014). Slow Temporal Summation of Pain for Assessment of Central Pain Sensitivity and Clinical Pain of Fibromyalgia Patients. *PLoS ONE*, 9(2), e89086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089086>
- Stokes, P. R. A., Rhodes, R. A., Grasby, P. M., & Mehta, M. A. (2011). The effects of the COMT val 108/158 met polymorphism on bold activation during working memory, planning, and response inhibition: A role for the posterior cingulate cortex. *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 763-771. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.210>

- Stormorken, H., & Brosstad, F. (1992). Fibromyalgia: Family Clustering and Sensory Urgency with Early Onset Indicate Genetic Predisposition and Thus a "True" Disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 21 (4), 207. <https://doi.org/10.3109/03009749209099225>
- Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia: Relation to depression, fatigue, and pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(4), 321-329. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00628-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00628-1)
- Sullivan, M., Bishop, S., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524.
- Sullivan, M., Lynch, M., & Clark, A. J. (2005). Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain*, 113 (3), 310-315. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.11.003>
- Susser, E., & Susser, M. (1989). Familial aggregation studies. A note on their epidemiologic properties. *American Journal of Epidemiology*, 129(1), 23-30. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115119>
- Szmaliec, A., Verbruggen, F., Vandierendonck, A., & Kemps, E. (2011). Control of Interference During Working Memory Updating. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 37(1), 137-151. <https://doi.org/10.1037/a0020365>
- Tamay de Dios, L., Ibarra, C., & Velasquillo, C. (2013). Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación En Discapacidad*, 2 (2), 70-78.
- Tammimäki, A., & Mannisto, P. T. (2012). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenetics and Genomics*, 22(9), 673-691. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283560c46> [doi]
- Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., Geminiani, G. C., Torta, R., & Castelli, L. (2015). Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 143-150. <https://doi.org/10.1002/acr.22403>
- Thiagarajah, A. S., Guymer, E. K., Leech, M., & Littlejohn, G. O. (2014). The relationship between fibromyalgia, stress and depression. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 9(4), 371-384. <https://doi.org/10.2217/ijr.14.30>

- Thieme, K., Turk, D. C., & Flor, H. (2004). Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 837-844. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000146329.63158.40>
- Thienhaus, O., & Cole, E. (2002). The Clasification of Pain. In R. S. Weiner (Ed.), *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians* (Sixth, pp. 27-36). CRC Press.
- Thierry, A. M., Gioanni, Y., Dégénétais, E., & Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10 (4), 411-419. 3.0.CO;2-A
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., Pelegrín-Valero, C., & Albéniz-Ferreras, A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41 (3), 177-186.
- Torres, X., Bailles, E., Valdes, M., Gutierrez, F., Peri, J.-M., Arias, A., Gomez, E., & Collado, A. (2013). Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identifies subgroups of patients. *General Hospital Psychiatry*, 35(6), 640-648. <https://doi.org/10.1016/Zj.genhosppsy.2013.07.014>
- Triñanes, Y. (2021). *Procesamiento cerebral de estímulos no dolorosos en pacientes con fibromialgia: Un estudio mediante potenciales evocados*. Universidad de Sanitago de Compostela.
- Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2014). Profiles in fibromyalgia: algometry, auditory evoked potentials and clinical characterization of different subtypes. *Rheumatology International*, 34(11), 1571-1580. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3007-1>
- Tsai, S. J., Yu, Y. W. Y., Chen, T. J., Chen, J. Y., Liou, Y. J., Chen, M. C., & Hong, C. J. (2003). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neuroscience Letters*, 338(2), 123-126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)01396-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)01396-4)
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val158Met and Beyond. *Biological Psychiatry*, 60 (2), 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.024>
- Turk, D. C., & Dworkin, R. H. (2004). What should be the core outcomes in chronic pain clinical trials? *Arthritis Research and Therapy*, 6 (4), 151-154. <https://doi.org/10.1186/ar1196>

- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2001). Pain terms and taxonomies. In D. Loeser, S. Butler, J. Chapman, & D. Turk (Eds.), *Bonica's Management of Pain* (pp. 18-25). LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
- Turk, D. C., Okifuji, A., Sinclair, J. D., & Starz, T. W. (1996). Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 23 (7), 1255-1262.
- Turk, D. C., Okifuji, A., Sinclair, J. D., & Starz, T. W. (1998). Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care & Research*, 11 (5), 397-404. <https://doi.org/10.1002/art.1790110511>
- Turk, D. C., Wilson, H. D., & Cahana, A. (2011). Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet*, 377(9784), 2226-2235. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60402-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60402-9)
- Vachon-Preseu, E., Centeno, M. V., Ren, W., Berger, S. E., Tétreault, P., Ghantous, M., Baria, A., Farmer, M., Baliki, M. N., Schnitzer, T. J., & Apkarian, A. V. (2016). The Emotional Brain as a Predictor and Amplifier of Chronic Pain. *Journal of Dental Research*, 95(6), 605-612. <https://doi.org/10.1177/0022034516638027>
- van Beijsterveldt, C. E. ., & van Baal, G. C. . (2002). Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biological Psychology*, 61 (1-2), 111-138. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(02\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00055-8)
- Vanegas, H., & Schaible, H.-G. (2004). Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Research Reviews*, 46(3), 295-309. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.004>
- Vargas-Alarcon, G., Alvarez-Leon, E., Fragoso, J. M., Vargas, A., Martínez, A., Vallejo, M., & Martinez-Lavin, M. (2012). A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13, 1-5. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-23>
- Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J.-M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Vargas, A., Lao- Villadóniga, J.-I., García-Fructuoso, F., Ramos-Kuri, M., Hernández, F., Springall, R., Bojalil, R., Vallejo, M., & Martínez-Lavín, M. (2007). Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*, 9(5), R110-R110. <https://doi.org/10.1186/ar2316>

- Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J. M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Martínez, A., Lao- Villadóniga, J. I., García-Fructuoso, F., Vallejo, M., & Martínez-Lavín, M. (2009). Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis and Rheumatism*, 60(7), 2169-2173. <https://doi.org/10.1002/art.24655>
- Vega, F. M. D. La, Lazaruk, K. D., Rhodes, M. D., & Wenz, M. H. (2005). Assessment of two flexible and compatible SNP genotyping platforms: TaqMan® SNP Genotyping Assays and the SNPlex™ Genotyping System. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 573 (1-2), 111-135. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.01.008>
- Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F. V., & Oosterman, J. M. (2012). Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *Journal of Pain*, 13 (5), 507-515. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.011>
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodríguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive Function and Decision-Making in Women with Fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(1), 113-122. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp014>
- Vilà-Balló, A., Salmi, J., Soveri, A., Rodríguez-Fornells, A., Lehtonen, M., & Laine, M. (2018). Neural signatures for active maintenance and interference during working memory updating. *Biological Psychology*, 132 (November 2017), 233-243. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.01.007>
- Villemure, C., & Schweinhardt, P. (2010). Supraspinal Pain Processing: Distinct Roles of Emotion and Attention. *The Neuroscientist*, 16(3), 276-284. <https://doi.org/10.1177/1073858409359200>
- Vincent, A., Benzo, R. P., Whipple, M. O., McAllister, S. J., Erwin, P. J., & Saligan, L. N. (2013). Beyond pain in fibromyalgia: Insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Research and Therapy*, 15(6). <https://doi.org/10.1186/ar4395>
- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85(3), 317-332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)
- Vossen, H., Kenis, G., Rutten, B., Os Jim, V., Hermens, H., & Lousberg, R. (2010). The Genetic Influence on the Cortical Processing of Experimental Pain and the Moderating Effect of Pain Status. *PLoS ONE*, 5 (10), e13641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013641>

- Vossen, H., van Breukelen, G., van Os, J., Hermens, H. J., & Lousberg, R. (2011). Association Between Event-Related Potentials and Pain Ratings. *Journal of Psychophysiology*, 25(1), 18-25. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000028>
- Voytek, B., Kramer, M. A., Case, J., Lepage, K. Q., Tempesta, Z. R., Knight, R. T., & Gazzaley, A. (2015). Age-Related Changes in 1/f Neural Electrophysiological Noise. *Journal of Neuroscience*, 35(38), 13257-13265. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2332-14.2015>
- Walen, H. R., Cronan, T. A., Serber, E. R., Groessl, E., & Oliver, K. (2002). Subgroups of Fibromyalgia Patients: Evidence for Heterogeneity and an Examination of Differential Effects Following a Community-Based Intervention. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 10(3), 9-32. https://doi.org/10.1300/J094v10n03_02
- Walitt, B., Fitzcharles, M. A., Hassett, A. L., Katz, R. S., Häuser, W., & Wolfe, F. (2011). The longitudinal outcome of fibromyalgia: A study of 1555 patients. *Journal of Rheumatology*, 38(10), 2238-2246. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110026>
- Walitt, B., Nahin, R. L., Katz, R. S., Bergman, M. J., & Wolfe, F. (2015). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. *PLoS ONE*, 10 (9), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024>
- Wallace, D. J., & Hallegua, D. S. (2004). Fibromyalgia: The gastrointestinal link. *Current Pain and Headache Reports*, 8(5), 364-368. <https://doi.org/10.1007/s11916-996-0009-z>
- Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(3), 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.013>
- Wang, Y., Li, J., Chen, C., Chen, C., Zhu, B., Moysis, R. K., Lei, X., Li, H., Liu, Q., Xiu, D., Liu, B., Chen, W., Xue, G., & Dong, Q. (2013). COMT rs4680 Met is not always the 'smart allele': Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese. *Genes, Brain and Behavior*, 12(3), 323-329. <https://doi.org/10.1111/gbb.12022>
- Watanabe, M., Kodama, T., & Hikosaka, K. (1997). Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *Journal of Neurophysiology*, 78(5), 2795-2798. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.5.2795>

- Watter, S., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (2001). The n-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention. *Psychophysiology*, 38(6), 998-1003. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3860998>
- Watter, S., Heisz, J. J., Karle, J. W., Shedden, J. M., & Kiss, I. (2010). Modality-specific control processes in verbal versus spatial working memory. *Brain Research*, 1347, 90103. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.05.085>
- Wechsler, D. (2004). *WMS-III: Escala de memoria de Wechsler-III*. TEA.
- Wiech, K., Ploner, M., & Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(8), 306-313. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.05.005>
- Wiech, K., & Tracey, I. (2009). The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *NeuroImage*, 47(3), 987-994. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.059>
- Wieser, M. J., & Pauli, P. (2016). Neuroscience of Pain and Emotion. In M. Al'Absi & M. A. Flaten (Eds.), *Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion*. Academic Press.
- Willis, W. D., & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14(1), 2-31. <https://doi.org/10.1097/00004691-199701000-00002>
- Wilson, H. D., Robinson, J. P., & Turk, D. C. (2009). Toward the identification of symptom patterns in people with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 61 (4), 527-534. <https://doi.org/10.1002/art.24163>
- Wilson, H. D., Starz, T. W., Robinson, J. P., & Turk, D. C. (2009). Heterogeneity Within the Fibromyalgia Population: Theoretical Implications of Variable Tender Point Severity Ratings. *The Journal of Rheumatology*, 36(12), 2795-2801. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090432>
- Wilson, M. J., Harkrider, A. W., & King, K. A. (2012). Effects of Complexity of Visual Distracters on Attention and Information Processing Speed Reflected in Auditory P300. *Ear and Hearing*, 33 (4), 480-488. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182446a42>
- Winterer, G., Coppola, R., Goldberg, T. E., Egan, M. F., Jones, D. W., Sanchez, C. E., & Weinberger, D. R. (2004). Prefrontal Broadband Noise, Working Memory, and Genetic Risk for Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 161 (3), 490-500. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.490>

- Winterer, G., Egan, M. F., Kolachana, B. S., Goldberg, T. E., Coppola, R., & Weinberger, D. R. (2006). Prefrontal Electrophysiologic "Noise" and Catechol-O-Methyltransferase Genotype in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 60(6), 578-584. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.023>
- Winterer, G., Musso, F., Vucurevic, G., Stoeter, P., Konrad, A., Seker, B., Gallinat, J., Dahmen, N., & Weinberger, D. R. (2006). COMT genotype predicts BOLD signal and noise characteristics in prefrontal circuits. *NeuroImage*, 32 (4), 1722-1732. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.058>
- Winterer, G., & Weinberger, D. R. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 27(11), 683-690. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.002>
- Wolach, I., & Pratt, H. (2001). The mode of short-term memory encoding as indicated by event-related potentials in a memory scanning task with distractions. *Clinical Neurophysiology*, 112 (1), 186-197. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00501-0)
- Wolfe, F. (2019). Letter to the editor, "Fibromyalgia Criteria." *The Journal of Pain*, 20(6), 739-740. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.02.002>
- Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D., Bennett, R. M., Caro, X. J., Goldenberg, D. L., Russell, I. J., & Yunus, M. B. (1997). Health status and disease severity in fibromyalgia. Results of a six-center longitudinal study. *Arthritis & Rheumatism*, 40(9), 1571-1579. <https://doi.org/10.1002/art.1780400905>
- Wolfe, F., Clauw, D., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S. A. . A., Russell, I. J., & Winfield, J. B. J. B. (2011a). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113-1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care &*

- Research*, 62(5), 600-610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011b). Reply. *Arthritis Care & Research*, 63 (2), 309-310. <https://doi.org/10.1002/acr.20355>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., & et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33 (2), 160-172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Wood, P. B. (2008). Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(5), 781-797. <https://doi.org/10.1586/14737175.85.781>
- Wood, P. B., Glabus, M. F., Simpson, R., & Patterson, J. C. (2009). Changes in Gray Matter Density in Fibromyalgia: Correlation With Dopamine Metabolism. *Journal of Pain*, 10(6), 609-618. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.12.008>
- Wood, P. B., Patterson, J. C., Sunderland, J. J., Tainter, K. H., Glabus, M. F., & Lilien, D. L. (2007). Reduced Presynaptic Dopamine Activity in Fibromyalgia Syndrome Demonstrated With Positron Emission Tomography: A Pilot Study. *Journal of Pain*, 8 (1), 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.05.014>
- Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E. A., Bushnell, M. C., & Chizh, B. A. (2007). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *European Journal of Neuroscience*, 25(12), 3576-3582. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05623.x>
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152 (SUPPL.3), S2-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Wu, Y.-L., Huang, C.-J., Fang, S.-C., Ko, L.-H., & Tsai, P.-S. (2018). Cognitive Impairment in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychosomatic Medicine*, 80(5), 432-438. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000575>
- Xu, H., Kellendonk, C. B., Simpson, E. H., Keilp, J. G., Bruder, G. E., Polan, H. J., Kandel, E. R., & Gilliam, T. C. (2007). DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 104-107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.10.001>

- Yue, C., Wu, T., Deng, W., Wang, G., & Sun, X. (2009). Comparison of visual evoked- related potentials in healthy young adults of different catechol-O-methyltransferase genotypes in a continuous 3-back task. *NeuroReport*, 20(5), 521-524. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328317f3b1>
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6), 339-356. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>
- Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Lee, M.-L. T., Xiao, T., Papp, A., Wang, D., & Sadee, W. (2007). Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(51), 20552-20557. <https://doi.org/10.1073/pnas.0707106104>
- Zhang, Yuanyuan, Zhang, G., & Liu, B. (2017). Investigation of the influence of emotions on working memory capacity using ERP and ERSP. *Neuroscience*, 357, 338-348. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.06.016>
- Zhao, X., Zhou, R., & Fu, L. (2013). Working Memory Updating Function Training Influenced Brain Activity. *PLoS ONE*, 8 (8), 1-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071063>
- Zimmerman, R., Pal, D. K., Tin, A., Ahsan, H., & Greenberg, D. A. (2009). Methods for Assessing Familial Aggregation: Family History Measures and Confounding in the Standard Cohort, Reconstructed Cohort and Case-Control Designs. *Human Heredity*, 68(3), 201-208. <https://doi.org/10.1159/000224640>
- Zubieta, J.-K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., & Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299(5610), 1240-1243. <https://doi.org/10.1126/science.1078546>
- Zubieta, J.-K., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, Y., Kilbourn, M. R., Jewett, D. M., Meyer, C. R., Koeppe, R. A., & Stohler, C. S. (2001). Regional Mu Opioid Receptor Regulation of Sensory and Affective Dimensions of Pain. *Science*, 293(5528), 311-315. <https://doi.org/10.1126/science.1060952>

ANEXOS

Anexo 1

Anexo 1: Ferrera, D., Mercado, F., Peláez, I., Martínez-Iñigo, D., Fernandes-Magalhaes, R., Barjola, P., ... Gómez-Esquer, F. (2021). **Fear of pain moderates the relationship between self-reported fatigue and methionine allele of catechol-O-methyltransferase gene in patients with fibromyalgia.** *PLOS ONE*, 16(4), e0250547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547>

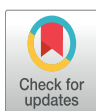
RESEARCH ARTICLE

Fear of pain moderates the relationship between self-reported fatigue and methionine allele of catechol-O-methyltransferase gene in patients with fibromyalgia

David Ferrera^{1*}, Francisco Mercado¹, Irene Peláez¹, David Martínez-Iñigo¹, Roberto Fernandes-Magalhaes¹, Paloma Barjola¹, Carmen Écija¹, Gema Díaz-Gil², Francisco Gómez-Esquer²

1 Department of Psychology, School of Health Sciences, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain, **2** Department of Basic Health Sciences, School of Health Sciences, Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

* david.ferrera@urjc.es



OPEN ACCESS

Citation: Ferrera D, Mercado F, Peláez I, Martínez-Iñigo D, Fernandes-Magalhaes R, Barjola P, et al. (2021) Fear of pain moderates the relationship between self-reported fatigue and methionine allele of catechol-O-methyltransferase gene in patients with fibromyalgia. PLoS ONE 16(4): e0250547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547>

Editor: Mahmoud Abu-Shakra, Soroka University Medical Center, ISRAEL

Received: March 15, 2020

Accepted: April 10, 2021

Published: April 28, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547>

Copyright: © 2021 Ferrera et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analysed during the current study are

Abstract

Previous research has shown a consistent association among genetic factors, psychological symptoms and pain associated with fibromyalgia. However, how these symptoms interact to moderate genetic factors in fibromyalgia has rarely been studied to date. The present research investigates whether psychological symptoms can moderate the effects of catechol-O-methyltransferase on pain and fatigue. A total of 108 women diagnosed with fibromyalgia and 77 healthy control participants took part in the study. Pain, fatigue, and psychological symptoms (anxiety, depression, pain catastrophizing, fear of pain and fear of movement) were measured by self-report questionnaires. Two types of statistical analyses were performed; the first was undertaken to explore the influences of *COMT* genotypes on clinical symptoms by comparing patients with fibromyalgia and healthy controls. In the second analysis, moderation analyses to explore the role of psychological symptoms as potential factors that moderate the relationship between pain/fatigue and *COMT* genotypes were performed. The main results indicated that patients carrying the Met/Met genotype reported significantly higher levels of fatigue than heterozygote carriers (i.e., Met/Val genotype) and higher levels of fatigue, but not significantly different, than Val homozygote carriers. Among patients with fibromyalgia carrying methionine alleles (i.e., Met/Met + Met/Val carriers), only those who scored high on medical fear of pain, experienced an intensified feeling of fatigue. Thus, the present research suggests that fear of pain, as a psychological symptom frequently described in fibromyalgia may act as a moderating factor in the relationship between the Met allele of the *COMT* gene and the increase or decrease in self-reported fatigue. Although further research with wider patient samples is needed to confirm the present findings, these results point out that the use of psychological interventions focused on affective symptomatology might be a useful tool to reduce the severity of fibromyalgia.

available in the OSF Home repository (DOI: [10.17605/OSF.IO/M5QUK](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/M5QUK)).

Funding: This work was supported by grants PSI2017-85241-R from the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) of Spain, S2015/HUM-3327 EMO-CM, PEJD-2017-PRE/SOC-3501 and SAPIENTIA-CMH2019/HUM-5705 from the Comunidad de Madrid.

Competing interests: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Introduction

Fibromyalgia is a multifactorial, but not yet fully understood, disease that is mainly characterized by chronic and diffuse musculoskeletal pain [1]. Multiple factors, such as sensory disturbances of pain perception [2, 3], dysfunctions of the central nervous system [4], stress [5] and environmental conditions [6] are very often involved in the development of fibromyalgia. Due to the complexity of fibromyalgia, other aetiological causes such as genetic factors, should not be excluded from the understanding of its development and maintenance [7]. Previous evidence related to familial aggregation studies has shown that having a first-degree relative affected by this disease increases the possibility of developing this syndrome 8.5 times [8–10].

The catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene has been repeatedly associated with the perception and experience of pain [11–13]. The enzyme related to this gene is functionally involved in the degradation of catecholamines [14, 15]. The *COMT* gene contains a single nucleotide polymorphism (SNP) resulting in a substitution of guanine for adenine at codon 158 (the Val158Met polymorphism). This change results in the amino acid-encoding gene being methionine (Met) instead of valine (Val) [11].

The Val158Met polymorphism has been associated with augmented central sensitization in patients with widespread chronic pain such as fibromyalgia [16, 17]. Some authors have indicated that patients carrying the Met/Met *COMT* genotype have greater sensitivity to painful stimuli [13, 18], along with a higher number of tender points [19]. The Met allele (i.e., Met/Met + Met/Val genotype carriers) has been associated with higher levels of dopamine in the brain (primarily -but not exclusively- in the prefrontal cortex), which would lead to a decrease in the responsiveness of the endogenous opioid system through the regulation of enkephalins [20–22], favouring an increase in pain perception.

Other investigations involving healthy control and chronic pain samples grouped the Met/Met and Met/Val genotypes (methionine carriers) into a single group to explore their influence on different symptoms compared to Val/Val genotype carriers [15, 19, 23–25]. This strategy was used because the Met allele (i.e., the Met/Met and Met/Val genotypes) is responsible for lower metabolic activity of the *COMT* enzyme, whereas the Val/Val genotype generates a fully active enzyme [26]. In this sense, it has been postulated that people carrying Met/Met or Met/Val genotypes are less able to tolerate pain than those carrying the Val/Val genotype due to a lower innate level of beta-endorphins [27].

In addition to pain, a persistent feeling of fatigue is usually reported as one of the most prevalent symptoms in this chronic disease [28, 29], so much so that patients perceive it as one of the most disrupting symptoms for daily living activities [30]. Fatigue can be experienced in fibromyalgia as a physical, emotional, or cognitive condition [31]. Due to its close linkage to pain perception (it has been observed that they share common physiological mechanisms), fatigue seems to contribute to the amplification of pain sensations [32]. On the other hand, fatigue has also been associated with discomfort, depression, anxiety, or catastrophizing thoughts, which often affect those with fibromyalgia [17, 33, 34].

Despite the extensive amount of scientific evidence about the symptomatology of fibromyalgia, fatigue has not been explored in relation to the *COMT* gene in this syndrome. However, some authors have found a relationship between the Met allele of *COMT* (i.e., lower *COMT* activity) and the risk of suffering from chronic fatigue syndrome [35, 36], a disease that shares some aetiological mechanisms with fibromyalgia [37]. Furthermore, other authors have reported that in breast cancer survivors, patients carrying the Met/Met genotype showed both higher levels of fatigue and pain perception [38].

Likewise, *COMT* polymorphisms, specifically the Val158Met polymorphism, have also been related to psychological symptomatology in fibromyalgia [12, 13, 23, 39, 40]. Depression,

anxiety, or pain catastrophizing, which have been associated with this syndrome, are also important contributors to pain intensification and discomfort [17, 33, 38]. Several investigations have shown a clear relationship between the Met/Met genotype and higher severity of depression and anxious symptomatology [13, 34]. Additionally, it has also been argued that the presence of high levels of pain catastrophizing, together with reduced *COMT* enzyme activity, could constitute a risk factor for the development of chronic pain [41]. Further investigations have confirmed the relationship between *COMT* polymorphism and pain catastrophizing in patients with fibromyalgia [40]. Indeed, these authors reported that patients who carry the Met/Met genotype reported more pain complaints when pain catastrophizing was augmented. The neurobiological mechanism by which affective symptoms may influence the relationship between the *COMT* gene and pain is still unclear. However, as a consequence of carrying the Met/Met genotype of the *COMT* gene, the influence of dopamine has been hypothesized to potentiate the amygdala response [42]. Thus, in healthy participants, carriers of the Met/Met genotype showed greater limbic activation when faced with negative stimuli than other genotype carriers [42, 43].

The lack of studies investigating the relationship between *COMT* genotypes, fatigue, and affective factors makes it necessary to explore the potential connections among them. Therefore, the aim of the present case-control study was to examine differences in pain and fatigue, as well as several other psychological outcomes, in patients with fibromyalgia associated with the *COMT* gene. More interestingly, we will explore how different affective and cognitive symptoms might moderate the relationship between specific genotypes of the *COMT* gene and self-reported fatigue and pain in patients with fibromyalgia. Based on past studies, we expected to find a relationship between the enzymatic activity of the Val158Met polymorphism and the severity of both self-reported pain and fatigue in fibromyalgia, in which affective and cognitive symptoms would act as moderating factors. Thus, patients showing the lowest *COMT* activity (i.e., Met allele carriers) would experience greater pain and fatigue severity as a function of the worsening of their psychological symptomatology.

Materials and methods

Participants

One hundred and eight women diagnosed with fibromyalgia and seventy-seven healthy control (HC) participants took part in the study. The patients fulfilled the diagnostic criteria for fibromyalgia established by the American College of Rheumatology (ACR) in 2010 [1]. Different rheumatologists from the Comunidad de Madrid (Spain) carried out the diagnosis of the fibromyalgia. Patients were recruited from the Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Association (AFINSYFACRO) and the Fibromyalgia Association of Pinto (AFAP). HC participants were recruited by means of an emailed advertisement and public advertisements located within Rey Juan Carlos University.

Most of the patients with fibromyalgia took analgesics or anti-inflammatories at the time of the experiment. Patients taking other medications (benzodiazepines and antidepressants) continued to do so because they were essential medical prescriptions. The HC participants did not suffer any chronic pain conditions. The participants in both groups were required to be women of European descent. Neurological diseases or disorders that impair cognitive functions, psychosis, and substance abuse/dependence were the exclusion criteria. This study was approved by the Rey Juan Carlos University Research Ethics Board and followed all ethical requirements of the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all participants.

Procedure

The data from the entire sample were collected between 2011 and 2015 in the School of Health Science of Rey Juan Carlos University (Madrid, Spain). Sociodemographic characteristics, along with data about medication consumption, medical/psychological history, health habits and saliva samples were collected for all participants. Once in the laboratory, participants also completed a visual analogue scale (VAS) for pain and fatigue in the previous week ranging from 0 (no pain/fatigue at all) to 10 (worse imaginable pain/fatigue). Subsequently, some self-report questionnaires were administered to participants for the assessment of psychological variables. Patients with fibromyalgia completed the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [44], a specific questionnaire that assesses their current health and functional status. Subsequently, HC participants and individuals with fibromyalgia completed the Beck Depression Inventory (BDI) [45] and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [46], to measure depressive and state-trait anxiety symptoms, respectively. The Pain Catastrophizing Scale (PCS) [47] was also completed. The PCS assesses catastrophic thoughts in pain-related situations. The Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK) was also used [48]. It is an instrument for measuring fear of movement or injury during everyday life activities. Finally, participants completed the Fear of Pain Questionnaire (FPQ-III) [49]. This scale consists of three subscales: severe pain, minor pain, and medical/clinical pain. The completion of these forms took approximately 30 to 45 minutes.

COMT genotyping

Unstimulated whole saliva samples were collected into collection tubes according to standardized procedures. Participants were asked not to eat, drink or chew gum for 1 hour before the sample collection. Immediately after collection, the samples were stored at -20°C until analysis.

Genomic DNA was extracted from 5 ml of saliva using a REALPURE Saliva RBMEG06 Kit (Durviz, Valencia, Spain) according to the manufacturer's protocol.

The resulting DNA was diluted to 100–1000 ng/μl, using 1×Tris-EDTA (TE) buffer (Sigma-Aldrich, Dorset, UK) and assessed for purity and concentration using a NanoDrop™ ND1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, UK). *COMT* polymorphisms were genotyped by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis using TaqMan® Predesigned SNP Genotyping Assays for rs4680 polymorphisms (Thermo Fisher Scientific Inc, Hemel Hempstead, Hertfordshire, UK). TaqMan® SNP Genotyping Assays use TaqMan® 5'-nuclease chemistry for amplifying and detecting specific polymorphisms in purified genomic DNA samples. Each assay allows the genotyping of individuals for a single nucleotide polymorphism (SNP). Each TaqMan® SNP Genotyping Assay contains: (A) sequence-specific forward and reverse primers to amplify the polymorphic sequence of interest and (B) two TaqMan® minor groove binder (MGB) probes with nonfluorescent quenchers (NFQ): one VICTM-labelled probe to detect Allele 1 sequence and one FAMTM-labelled probe to detect Allele 2 sequence. Amplification was carried out using an ABI Prism 7000 Sequence Detection System (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, UK) in the Genomics Unit of the Technological Support Center (CAT) of Rey Juan Carlos University. All genotypes were determined in duplicate.

Statistical analyses

The chi-square (χ^2) test was used to assess the distribution of the genotypes between patients and HC participants to check for Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). Hardy-Weinberg equilibrium determines which frequencies should be observed in the population for each

genotype based on the frequencies of the alleles. Under normal conditions, whether the transmission of alleles from parents to offspring is independent, the probability of observing a specific combination of alleles depends on the product of the probabilities of each allele. Before carrying out an association study, it must be verified if the balance is met in the control sample. This can also be done with the patients' sample and it is possible that the equilibrium does not meet the criteria. This may be indicate that this gene can be associated with the development of the given disease [50].

Subsequently, the effects of the *COMT* genotypes on fibromyalgia symptomatology were tested in two steps. First, we examined the possible relationship between the different *COMT* genotypes and the most characteristic clinical symptoms of fibromyalgia compared to HC participants. To this end, two-way ANOVAs were performed, in which the scores on the self-reported questionnaires were considered dependent variables and *COMT* genotypes (three levels: Met/Met, Val/Val and Met/Val) and the group (two levels: patients with fibromyalgia and HC participants) were considered factors. In all cases, post-hoc comparisons to determine the significance of the pairwise contrasts were performed using the Bonferroni procedure.

As mentioned, pain and fatigue are highly related, and this association was explored in two ways. First, at an exploratory level, Pearson correlations (r) were determined. Second, to test whether the effects on self-reported fatigue were strictly due to the *COMT* genotypes but not influenced by the self-reported pain scores, a series of ANCOVAs were performed with the aim of neutralizing its possible effect on the statistical results. Effect sizes were computed using the partial eta-square (η^2_p) method.

The second step aimed to explore the possible moderating effects of psychological symptoms (depression, anxiety, fear of movement, pain catastrophizing and fear of pain) on the relationship between *COMT* genotypes and self-reported fatigue and pain perception in patients with fibromyalgia. For this purpose, we carried out a series of multiple regression analyses. Criteria were regressed onto predictors, and then the interaction term (genotype x BDI, genotype x STAI, genotype x TSK, genotype x FPQ-III, genotype x PCS) was entered into the equation to test the regression coefficient significance.

Finally, the possible effect of medication on clinical symptoms (i.e., pain, fatigue, depression, anxiety, fear of pain, fear of movement and pain catastrophizing) within the fibromyalgia group was tested using one-way ANOVA, including patients using and not using particular medications using a previously reported method [51, 52]. These control analyses were conducted including analgesics, benzodiazepines and antidepressants, as factors. Effect sizes were computed using the partial eta-square (η^2_p) method. We also computed post-hoc statistical power in two ways. Whereas the observed power for the ANOVAs was computed using SPSS, the post-hoc power of the moderation analyses was estimated with G*Power [53]. A significance level of 0.05 (two-tailed) was used for all statistical analyses. All statistical analyses were performed with the SPSS package (v.22.0; SPSS Inc., Chicago; IL, USA).

Results

Genotype frequencies of the *COMT* gene

As previously explained, the chi-square (χ^2) test was used to assess the distribution of the genotypes between patients and HC participants to check for Hardy-Weinberg equilibrium (HWE). In Table 1, statistical data related to genotypes and allele frequency distributions of the *COMT* gene considering each group of participants can be observed. The frequency of the Val158Met polymorphism distribution fulfilled the HWE for the HC participants ($\chi^2 = 1.065$; $p = 0.301$) and the patients ($\chi^2 = 0.040$; $p = 0.840$).

Table 1. Allele and genotype frequencies of *COMT* in the patients with fibromyalgia and the healthy controls participants.

Genotypes	Genotype frequencies n (%)		p-value		Allele frequencies	
	HC (n = 77)	Fibromyalgia (n = 108)			HC (n = 77)	Fibromyalgia (n = 108)
Val/Val	16 (20.8)	25 (23.1)	0.703	Val	0.487	0.486
Met/Val	43 (55.8)	55 (50.9)	0.509	Met	0.513	0.514
Met/Met	18 (23.4)	28 (25.9)	0.689			

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.t001>

Demographic, clinical and psychological analyses

All participants were aged between 35 and 67 years old. Although significant differences were found between the groups for age [$F_{(1,183)} = 7.01$; $p = 0.008$], we did not find significant differences in age among the three different *COMT* genotypes for fibromyalgia patients [$F_{(2,105)} = 0.254$, $p = 0.776$] or for the HC group [$F_{(2,74)} = 1.982$, $p = 0.158$].

On the other hand, ANOVAs showed a main effect of group, where fibromyalgia participants showed significantly higher scores than HC for the majority of the psychological symptoms, such as depression, state anxiety, trait anxiety and fear of movement. Additionally, the total PCS and its three subscales (PCS rumination, PCS magnification and PCS helplessness) also reached a higher degree of severity in patients with fibromyalgia. As expected, pain perception and fatigue perception (measured by VAS) were also significantly higher in individuals with fibromyalgia than in HC participants. There were no significant differences in total fear of pain or in any of their subscales (severe, minor or medical). Additionally, the consumption of drugs by patients was higher than that of participants belonging to the HC group. A summary of these statistical data can be seen in [Table 2](#).

Table 2. Mean and standard deviations of age, level of anxiety, depression, pain catastrophizing, fear of pain, fear of movement, pain and fatigue. Information about the percentage of participants (healthy controls and patients) who were taking medications is also included.

Variables	HC	Fibromyalgia	p-value
Age	48.15 (9.39)	51.86 (9.23)	0.008
Medication			
Antidepressant (%)	0	33.3	0.0001
Benzodiazepines (%)	1.3	33.3	0.0001
Analgesics (%)	2.6	61.1	0.0001
Others (%)	16.9	46.3	0.0001
STAI State	24.12 (21.23)	53.76 (26.52)	0.0001
STAI Trait	30.45 (25.46)	68.56 (28.27)	0.0001
BDI	6.79 (7.33)	26.38 (15.46)	0.0001
PCS Total	29.43 (25.79)	51.12 (27.55)	0.0001
PCS Rumination	32.89 (28.89)	44.69 (28.11)	0.001
PCS Magnification	39.45 (24.29)	55.00 (27.39)	0.0001
PCS Helplessness	31.26 (25.12)	54.98 (27.50)	0.0001
FPQ-III Total	73.53 (21.99)	74.17 (21.10)	0.859
FPQ-III Severe	30.96 (10.63)	32.08 (9.88)	0.511
FPQ-III Minor	19.89 (8.19)	19.61 (6.35)	0.814
FPQ-III Medical	22.63 (6.40)	22.42 (7.36)	0.856
TSK	27.27 (12.02)	40.87 (7.66)	0.0001
VAS Pain	0.55 (1.17)	6.18 (2.38)	0.0001
VAS Fatigue	0.94 (1.52)	5.33 (2.73)	0.0001
FIQ	-	55.93 (22.58)	-

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.t002>

Effect of COMT genotypes and the group of the participants on the clinical variables

Additionally, ANOVAs conducted to investigate possible interaction effects between group and COMT genotypes (i.e., Met/Met, Met/Val and Val/Val) yielded statistical significance for fatigue [$F_{(2,152)} = 5.975$; $p = 0.003$, $\eta^2_p = 0.073$]. The observed power for the interaction effect between the COMT and group for fatigue yielded a high statistical power ($1 - \beta = 0.87$). Post-hoc analyses showed differences only within the fibromyalgia group. Patients carrying both the Met/Met ($M = 6.56$, $SD = 2.37$) and the Val/Val ($M = 5.99$, $SD = 2.62$) genotypes reported significantly higher levels of fatigue than the subgroup carrying the heterozygous genotype (Met/Val genotype: $M = 4.4$, $SD = 2.65$) (see Fig 1), but unexpectedly, no significant differences were found in the post-hoc comparison between Met/Met and Val/Val carriers ($p = 0.99$). Although a trend was identified for the interaction between Group and COMT genotypes for pain perception, it did not reach statistical significance [$F_{(2,175)} = 2.504$; $p = 0.085$, $\eta^2_p = 0.028$]. Unlike in other studies, no significant differences were found between the Met/Met and Val/Val genotypes of the COMT gene in fibromyalgia. No other significant differences were found for the rest of the COMT and group interactions (see Table 3 for the full statistical details). Finally, in these analyses, no main effects of the COMT genotypes on any of the clinical variables were observed across groups (S1 Table).

As explained in the Statistical Analyses section, we explored the relationship between self-reported pain and fatigue in terms of Pearson correlations. Self-reported pain was positively correlated with self-reported fatigue ($r = 0.781$, $p = 0.001$). Therefore, the higher the score of self-reported fatigue was, the higher the score of self-reported pain. Subsequently, a series of ANCOVAs were carried out including self-reported pain as a covariable. The analyses revealed that the differences shown in the self-reported fatigue for the interaction between the COMT genotypes and group were independent of self-reported pain. In other words, the effect of COMT genotype and the group interaction on self-reported fatigue remained significant after controlling for the score on self-reported pain ($F_{(2,151)} = 3.590$, $p = 0.030$, $\eta^2_p = 0.045$).

To test whether the effects were strictly due to genotypes but not influenced by the difference in age between the groups, a series of ANCOVAs were carried out. The possible influence

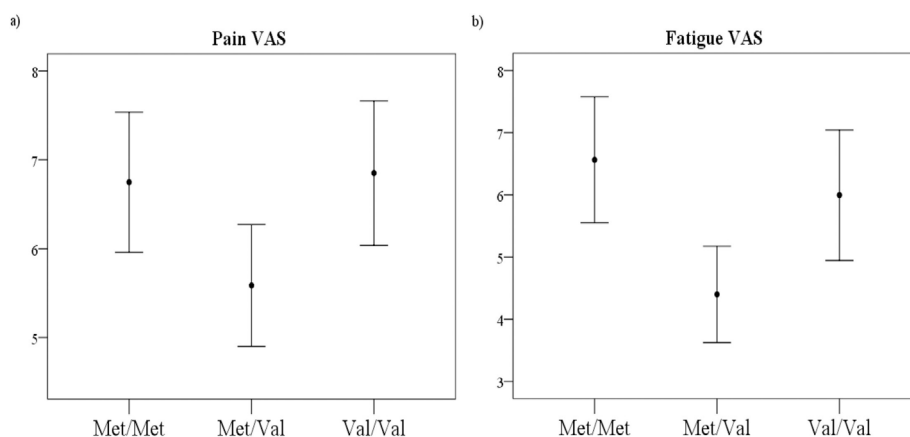


Fig 1. Mean and standard error of VAS pain (A) and VAS fatigue (B) for patients with fibromyalgia.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.g001>

Table 3. Mean scores and standard deviations (in parenthesis) of clinical measures. Data are separated by group (fibromyalgia and healthy control) and genotypes (Val/Val, Met/Val and Met/Met). P-values for the interaction effects between *COMT* x Group were also included.

	COMT						p-value
	Fibromyalgia			Healthy Control			
	Met/Met	Met/Val	Val/Val	Met/Met	Met/Val	Val/Val	
STAI State	50.84 (27.24)	54.54 (27.42)	54.85 (24.77)	29.94 (26.01)	21.07 (18.30)	25.81 (22.56)	0.386
STAI Trait	74.28 (20.90)	64.96 (31.35)	70.53 (27.55)	33.94 (26.68)	29.34 (25.06)	29.50 (26.47)	0.824
BDI	25.44 (15.41)	25.05 (14.49)	29.85 (17.29)	9.11 (10.48)	6.41 (6.25)	5.18 (5.35)	0.299
PCS Total	59.45 (23.08)	47.02 (28.83)	51.62 (27.90)	31.37 (23.33)	29.34 (26.54)	27.30 (28.41)	0.591
PCS Rumination	48.31 (29.11)	42.95 (28.01)	44.81 (28.27)	32.87 (22.27)	33.51 (30.72)	31.23 (31.24)	0.851
PCS Magnification	60.50 (25.03)	48.33 (29.24)	62.37 (23.53)	43.25 (20.85)	39.05 (24.54)	35.84 (28.55)	0.252
PCS Helplessness	67.31 (23.66)	49.83 (27.23)	54.11 (28.65)	33.93 (24.44)	30.40 (25.72)	30.30 (26.07)	0.413
FPQ-III Total	79.09 (22.73)	69.08 (21.69)	79.38 (16.66)	78.43 (22.71)	73.18 (21.47)	66.80 (22.83)	0.201
FPQ-III Severe	33.66 (10.07)	30.38 (10.85)	33.88 (7.36)	30.68 (10.57)	31.53 (10.78)	29.60 (11.22)	0.383
FPQ-III Minor	21.61 (7.29)	17.87 (5.96)	21.15 (5.54)	22.06 (9.58)	19.75 (7.70)	16.90 (7.01)	0.136
FPQ-III Medical	23.80 (7.88)	20.74 (7.17)	24.34 (6.81)	25.50 (6.97)	21.93 (5.79)	20.30 (6.39)	0.171
TSK	40.73 (6.86)	41.09 (7.85)	40.61 (8.18)	30.8 (8.57)	28.20 (12.40)	20.88 (13.03)	0.137
VAS Pain	6.74 (1.96)	5.58 (2.54)	6.85 (2.15)	0.70 (1.35)	0.58 (1.16)	0.33 (1.01)	0.085
VAS Fatigue	6.56 (2.37)	4.40 (2.65)	5.99 (2.62)	0.55 (1.03)	1.20 (1.73)	0.77 (1.46)	0.003

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.t003>

of age was neutralized by introducing it as a covariable. ANCOVAs revealed that the influence of the *COMT* genotypes on clinical outcomes was independent of age (for both patients with fibromyalgia and HC participants). Specifically, the interaction effect between group and the *COMT* gene for fatigue remained significant [$F_{(2,151)} = 6.44$; $p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.079$], as well as maintaining a tendency towards significance for pain [$F_{(2,174)} = 2.629$; $p = 0.075$, $\eta^2_p = 0.029$]. No other significant difference was found for the rest of the statistical contrasts.

Moderation analyses

To explore the potential moderating role played by psychological symptomatology on the relationship between the three genotypes of the *COMT* Val158Met polymorphism and pain or fatigue, moderated multiple regression analyses were carried out. Whereas the *COMT* genotype was introduced as an independent variable, psychological scores were set as moderated variables. Self-reported pain and fatigue were considered dependent variables. The results did not show moderation effects for any of the tested variables, either for self-reported pain or for self-reported fatigue ($p > 0.05$). Subsequently, another complementary moderation analysis was carried out, grouping the methionine carriers (i.e., Met/Met + Met/Val) into a single group and comparing them with the homozygous valine participants (i.e., Val/Val carriers), as has been repeatedly done in several previous studies [15, 19, 23–25]. A significant interaction effect was found between the *COMT* genotypes and medical fear of pain for self-reported fatigue ($\beta = -0.250$; $p = 0.031$). The analyses performed by using G*Power for the effects of moderation analyses between *COMT* and self-reported fatigue moderated by the level of fear of pain showed a high statistical power ($1 - \beta = 0.99$). Additionally, the fatigue regression equation was estimated for each group and showed that patients carrying Met alleles and scoring higher on medical fear of pain reported enhanced levels of fatigue ($\beta = 0.4$; $p = 0.001$), as was hypothesized (see Table 4). However, for participants carrying Val/Val, the medical fear of pain did not predict differences in fatigue ($\beta = -0.134$; $p = 0.531$) for this group (see Fig 2).

Finally, the analysis conducted to examine potential psychological moderators in the relationship between the *COMT* gene and pain perception also suggested a significant

Table 4. Results of the multiple regression analysis for the interaction term (COMT x FPQ-III medical) for fatigue and pain equation in individuals with fibromyalgia.

Dependent variables	Step	Predictors	Standardized Coefficients	t	R ²	ΔR ²	p
Fatigue	1	COMT	0.103	1.007	0.094	0.094	0.317
		FPQ-III medical	0.276	2.697			0.008
	2	COMT	0.130	1.288	0.142	0.048	0.201
		FPQ-III medical	0.392	3.462			0.001
		COMT x FPQ-III medical	-0.250	-2.199			0.031
Pain	1	COMT	0.107	1.032	0.046	0.046	0.305
		FPQ-III medical	0.168	1.622			0.108
	2	COMT	0.143	1.378	0.083	0.037	0.172
		FPQ-III medical	0.277	2.367			0.020
		COMT x FPQ-III medical	-0.227	-1.911			0.059

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.t004>

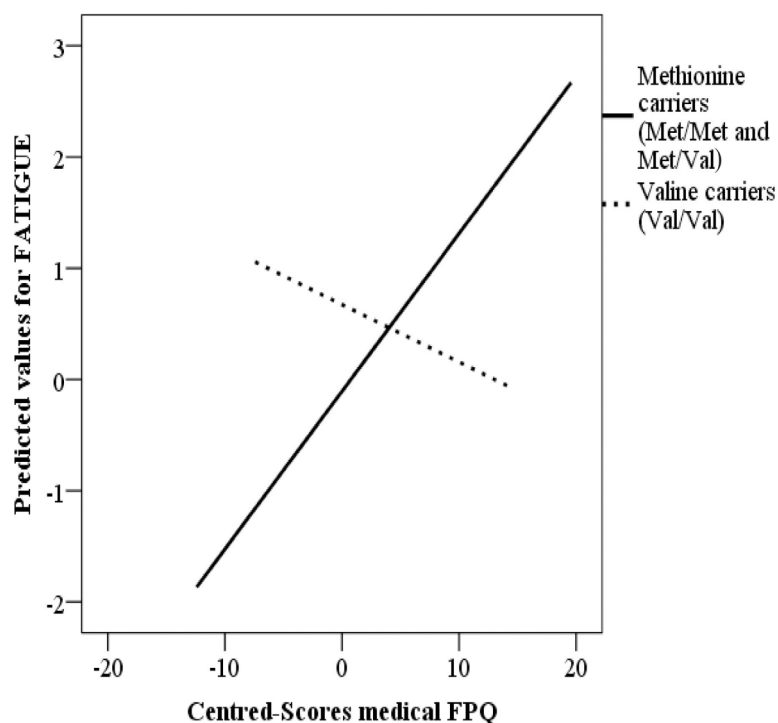


Fig 2. Medical fear of pain moderation and its relationship of COMT and fatigue.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.g002>

Table 5. P-values related to the medication effect (analgesics, benzodiazepines and antidepressants) on clinical measures (pain, fatigue, anxiety, depression, pain catastrophizing, impact of fibromyalgia, fear of pain and fear of movement) within the patients' group.

Clinical variables	Medication		
	Analgesics	Benzodiazepines	Antidepressants
VAS Pain	0.220	0.619	0.672
VAS Fatigue	0.152	0.288	0.450
STAI State	0.547	0.323	0.282
STAI Trait	0.190	0.889	0.373
BDI	0.803	0.137	0.179
PCS Total	0.875	0.907	0.953
PCS Rumination	0.579	0.700	0.919
PCS Magnification	0.658	0.485	0.974
PCS Helplessness	0.652	0.485	0.711
FPQ-III Total	0.878	0.720	0.617
FPQ-III Severe	0.928	0.546	0.743
FPQ-III Minor	0.481	0.469	0.484
FPQ-III Medical	0.847	0.288	0.963
TSK	0.920	0.563	0.327
FIQ	0.086	0.181	0.175

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250547.t005>

involvement of medical fear of pain ($\beta = -0.227$; $p = 0.059$) in such a way that Met carriers showing higher levels of medical fear of pain experienced a more intense pain perception ($\beta = 0.271$; $p = 0.025$). However, in those participants carrying Val/Val, the medical fear of pain did not predict differences in pain perception ($\beta = -0.193$; $p = 0.344$). In this case, the effects of moderation analyses between *COMT* and pain moderated by levels of fear of pain also showed high statistical power ($1 - \beta = 0.99$). For the rest of the interactions, the regression coefficients were not significant (see Table 4).

Potential effects of medication on the clinical symptoms of patients with fibromyalgia

Table 5 summarizes clinical data from the patients according to the different types of medication taken (i.e., analgesics, benzodiazepines, and antidepressants). ANOVAs did not reveal any significant effect on the clinical symptomatology related to the intake of medications (all *p-values* were above 0.1), indicating that the severity of pain, fatigue or psychological symptoms was similar between the patients with fibromyalgia who were taking medications and those who were not.

Discussion

The present results indicate that different genotypes of the Val158Met *COMT* polymorphism might contribute to the individual differences related to fatigue symptoms in fibromyalgia syndrome. To the best of our knowledge, our results are the first to show that patients carrying the Met/Met genotype (i.e., low *COMT* activity) exhibited significantly higher levels of self-reported fatigue than heterozygote carriers. In addition, Met/Met genotype carriers also reported higher levels of self-reported fatigue than valine homozygotes, but unexpectedly, these differences were not significant. More interesting is the finding showing the role of some psychological symptoms (i.e., medical fear of pain) in moderating the relationship between *COMT* genotypes and self-reported fatigue. Indeed, patients with fibromyalgia carrying the methionine allele and with higher scores of medical fear of pain reported a more intense

feeling of fatigue than patients carrying the Val/Val genotype of the *COMT* gene. The novelty of these results deserves careful interpretation.

As mentioned, our results indicated that patients carrying the Met/Met genotype of the *COMT* gene showed significantly more self-reported fatigue than those carrying the Met/Val genotype, but not significant higher, than the valine homozygote carriers. The lack of available empirical evidence linking self-reported fatigue and *COMT* genotypes in fibromyalgia makes it difficult to provide a straightforward explanation of these findings. Nonetheless, the present data are in alignment with several previous studies showing a relationship between *COMT* and self-reported fatigue in other pathologies (e.g., breast cancer) and healthy participants [38, 54–56], supporting the idea that the *COMT* gene may influence fatigue perception. More precisely, Met/Met genotype carriers reported an increase in fatigue levels [38]. This fact may have various complementary and non-exclusive interpretations. Some authors have explained that a reduction in *COMT* enzymatic activity (i.e., the Met/Met genotype) entails a reduction in the density of endogenous opioid receptors [20], which, in turn, increases pain sensitivity. This mechanism could explain the enhancement of fatigue perception as a consequence of the common pathophysiological mechanisms shared between pain and fatigue [32]. On the other hand, animal models have shown that low *COMT* activity might lead to an increase in cytokines [57]. This fact could contribute to the increased fatigue perception in Met/Met genotype carriers since cytokines could cause hyperexcitability in pain transmission and an exaggerated release of excitatory amino acids and substance P [58]. Interestingly, an increase in cytokine concentrations (i.e., IL-1RA, IL-6, and IL-8) has been observed in patients with fibromyalgia [59]. Thus, both the increase in cytokines and the reduction in endogenous opioid receptors could be considered plausible explanations to support the role played by *COMT* (Met/Met genotype) in the severity of fatigue symptoms in fibromyalgia. However, further investigation is necessary to precisely determine the pathophysiological mechanisms underlying this relationship.

Some of our results contrast with previous findings. We observed that patients with fibromyalgia carrying the Met/Val genotype reported less fatigue than homozygous valine patients. Previous studies have indicated that patients with methionine alleles (i.e., Met/Met and Met/Val) are characterized by a greater severity of symptoms [11, 17, 34]. To solve these inconsistencies, some data have suggested that the effects of the *COMT* polymorphism on chronic clinical pain are highly dependent on the consequences derived from the pathology itself [60], such as psychiatric comorbidity or physical functioning. Regardless, it is important to keep in mind that neural communication does not just depend on the amount of neurotransmitter that is present in the synaptic cleft. It also depends on genes related to the reuptake or transport of these neurotransmitters that also influence synaptic transmission. Thus, analyses of other genes related to the reuptake and transport of catecholamines or haplotypes (which may have a greater effect on gene function than nonsynonymous variations [61]) could shed light on the inconsistencies found in our research with respect to other investigations.

As mentioned in the Results section, our data indicate that patients with fibromyalgia had worse scores than HC participants on most of the psychological questionnaires and self-reported pain and fatigue measures, except for the fear of pain outcomes. These results are in concordance with previous investigations showing high levels of depression, anxiety, or pain, among other symptoms in patients with fibromyalgia [13, 17, 18, 23, 34].

Given this, the question that arises is whether psychological symptoms, fatigue, or pain outcomes and *COMT* have any relationship to each other. Specifically, we tried to analyse whether psychological symptomatology (i.e., depression, anxiety, pain catastrophizing, fear of pain, or fear of movement) could have a moderating effect on self-reported fatigue or pain in genetically predisposed patients. We found that those patients whose genotype was associated with

lower enzymatic *COMT* activity (i.e., combining in a single group the Met carriers: the Met/Met and Met/Val genotypes) and with higher levels of medical fear of pain, exhibited the highest self-reported fatigue. In contrast, this effect was not found in patients carrying the Val/Val genotype (associated with higher enzyme activity). In this line, several investigations have found that affective and cognitive factors can influence fatigue perception in both fibromyalgia [62] and chronic fatigue syndrome [63]. Specifically, high levels of fear of pain are usually related to more disability or pain [64]. Likewise, it seems that bad experiences in a medical context are good predictors of an increase in a medical fear of pain [65]. Given that fibromyalgia syndrome does not have a specific and effective treatment, patients may have increased feelings of discomfort, establishing ineffective ways to face pain (e.g., generating avoidance behaviours) [66], which may lead to the enhancement of fatigue perception. Therefore, it is not unreasonable to think that patients showing low enzymatic activity of *COMT* (i.e., Met allele carriers) could experience more feelings of fatigue, and this symptom could be exacerbated by the influence of emotional variables, such as their level of the fear of pain.

The relationship between *COMT* and self-reported fatigue, moderated by a fear of pain, deserves further consideration. We observed this novel relationship following the strategy of grouping the methionine carriers of the *COMT* gene (i.e., Met/Met + Met/Val genotypes) into a single group. This strategy has been carried out in previous experimental studies [15, 19, 23–25]. It has been consistently reported that *COMT* methionine allele carriers have the lowest metabolic activity of the *COMT* enzyme [26]. In this sense, in patients with fibromyalgia, the methionine allele has been associated with an increased risk of suffering from fibromyalgia [19, 60]. More recently, a meta-analysis conducted by Lee and colleagues (2015) [15] revealed that patients with fibromyalgia carrying the Met allele of *COMT* (Met/Met + Val/Met genotypes) showed a higher impact of the disease than those carrying the Val allele. Our data seem to agree with such data suggesting that patients with fibromyalgia carrying the Met allele of the *COMT* gene would show a great severity of the syndrome, being especially sensitive to the influence of affective variables (i.e., fear of pain) on self-reported fatigue.

As previously mentioned, no differences in fear of pain scores were found between patients with fibromyalgia and healthy participants. In this sense, it may seem surprising to find that fear of pain acts as a moderator variable in the relationship between *COMT* genotypes and self-reported fatigue. However, it is important to keep in mind that the moderation analysis was only carried out within the patient group. Additionally, the lack of differences in fear of pain between groups may have different explanations. Previous research has reported that high levels of fear of pain have also been found in the general population [67, 68]. From a biological point of view, the presence of fear of pain in healthy people may be adaptive, since it could help the individual survive by avoiding possibly harmful or dangerous events. It would be interesting in future research to explore the relationship between these variables, linking them with neurobiological aspects.

Finally, with respect to the moderating effect of fear of pain on the relationship between the *COMT* gene and self-reported pain, some studies have indicated that patients with chronic pain carrying the *COMT* variants associated with lower enzyme activity and reporting higher levels of fear of pain had more intensified pain responses [69]. In our study, fibromyalgia Met carriers who had a higher medical fear of pain reported higher levels of pain. However, these analyses did not show significant differences, only a statistical trend. Several factors can be identified to explain the differences found between our results and previous results, such as the study carried out by George and colleagues (2015). First, they explored the relationship between pain responses and fear of pain in a sample of people suffering from shoulder pain (men and women). Second, they used a short version of the fear of pain questionnaire. As a final remark, the most relevant difference is that they analysed another SNP of the *COMT*

gene, rs6269, which also modulates the enzymatic activity of *COMT*. The combination of these differences could explain the presence of divergent results and make it difficult to perform a direct comparison with our results.

We acknowledge some limitations of our study. We only analysed a single SNP (Val158Met polymorphism). The analysis of haplotypes that are directly related to the enzymatic activity of *COMT* could be genetically more informative than the analysis of a single SNP. The concurrence of multiple haplotypes causing low *COMT* activity is more frequently associated with pain perception than the effect of a single SNP. Additionally, the relationship between genetics and the symptoms of chronic pain diseases is complex. Genetic factors do not act in isolation but interact with multiple other genetic and environmental factors that can increase the risk of suffering a greater severity of symptoms [34]. In this sense, it would be interesting to explore epigenetic factors in fibromyalgia that could explain the development of physical, affective, and cognitive symptoms. In future studies, it is necessary to increase the number of participants and analyse other *COMT* SNPs while trying to replicate the data of the present study.

Conclusions

Our results showed that patients with fibromyalgia carrying the Met/Met genotype reported significantly higher levels of fatigue than heterozygote carriers and higher, but not significantly different fatigue scores from those carrying the Val/Val genotype. Thus, the present research is the first to report that different levels of fear of pain may act as a moderating factor in the relationship between the Met allele of the *COMT* gene and self-reported fatigue in fibromyalgia. The study of genetic polymorphisms would be a helpful tool for better identification and classification of these patients, allowing for more adequate and individualised multidisciplinary treatment. Psychological interventions (focused on affective symptomatology) might be useful not only for reducing psychological symptoms themselves but also for relieving fatigue and pain-related symptomatology, in which psychological symptoms may contribute as moderating factors in genetically predisposed patients with fibromyalgia.

Supporting information

S1 Table. Means and standard deviation (in parenthesis) of clinical measures of the *COMT* groups. P-values of main effects of the *COMT* groups are also included. (DOCX)

Acknowledgments

The authors would like to thank all participants for taking part in the experiment.

Author Contributions

Conceptualization: Francisco Mercado, Francisco Gómez-Esquer.

Data curation: David Ferrera, Francisco Mercado, Irene Peláez, Roberto Fernandes-Magalhaes, Paloma Barjola, Gema Díaz-Gil, Francisco Gómez-Esquer.

Formal analysis: David Ferrera, Francisco Mercado, David Martínez-Iñigo, Paloma Barjola, Carmen Écija, Gema Díaz-Gil, Francisco Gómez-Esquer.

Funding acquisition: Francisco Mercado.

Investigation: David Ferrera, Francisco Mercado, Irene Peláez, David Martínez-Iñigo, Paloma Barjola, Gema Díaz-Gil, Francisco Gómez-Esquer.

Methodology: David Ferrera, Francisco Mercado, David Martínez-Iñigo, Roberto Fernandes-Magalhaes, Paloma Barjola, Carmen Écija, Francisco Gómez-Esquer.

Project administration: Francisco Mercado.

Resources: Francisco Mercado, Francisco Gómez-Esquer.

Software: David Ferrera, David Martínez-Iñigo.

Supervision: David Ferrera, Francisco Mercado, Irene Peláez, Francisco Gómez-Esquer.

Validation: David Ferrera, Francisco Mercado, David Martínez-Iñigo, Francisco Gómez-Esquer.

Visualization: David Ferrera.

Writing – original draft: David Ferrera, Francisco Mercado, Irene Peláez, David Martínez-Iñigo, Roberto Fernandes-Magalhaes, Paloma Barjola, Carmen Écija, Gema Díaz-Gil, Francisco Gómez-Esquer.

Writing – review & editing: David Ferrera, Francisco Mercado, Irene Peláez, David Martínez-Iñigo, Roberto Fernandes-Magalhaes, Paloma Barjola, Carmen Écija, Gema Díaz-Gil, Francisco Gómez-Esquer.

References

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140> PMID: 20461783
2. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*. 1996; 68: 375–83. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03188-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03188-0) PMID: 9121827
3. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, García-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, García-Blanco S, et al. Altered Functional Magnetic Resonance Imaging Responses to Nonpainful Sensory Stimulation in Fibromyalgia Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 3200–3209. <https://doi.org/10.1002/art.38781> PMID: 25220783
4. Malin K, Littlejohn GO. Psychological factors mediate key symptoms of fibromyalgia through their influence on stress. *Clin Rheumatol*. 2016; 35: 2353–2357. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3315-9> PMID: 27245234
5. Martínez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: 216. <https://doi.org/10.1186/ar2146> PMID: 17626613
6. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders—Pathways of vulnerability. *Pain*. 2006; 123: 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.015> PMID: 16777329
7. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia: Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: 218. <https://doi.org/10.1186/ar2005> PMID: 16887010
8. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1996; 26: 605–611. [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(96\)80011-4](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(96)80011-4) PMID: 8989805
9. Arnold LM, Hudson JI, Hess E V., Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042> PMID: 15022338
10. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007; 8: 67–74. <https://doi.org/10.2217/14622416.8.1.67> PMID: 17187510
11. García-Fructuoso FJ, Lao-Villadóniga JI, Beyer K, Santos C. Relación entre genotipos del gen catecol O-metiltransferasa y la gravedad de la fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006; 2: 168–172. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73042-X](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73042-X) PMID: 21794324
12. Vargas-Alarcón G, Fragoso J-M, Cruz-Robles D, Vargas A, Lao-Villadóniga J-I, et al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9: R110–R110. <https://doi.org/10.1186/ar2316> PMID: 17961261

13. Martínez-Jauand M, Sitges C, Rodríguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, et al. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain*. 2013; 17: 16–27. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00153.x> PMID: 22528689
14. Park DJ, Kim SH, Nah SS, Lee JH, Kim SK, Lee YA, et al. Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and fibromyalgia in a Korean population: A case-control study. *Eur J Pain*. 2016; 20: 1131–1139. <https://doi.org/10.1002/ejp.837> PMID: 26849490
15. Lee YH, Kim J-H, Song GG. Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015; 35: 159–166. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3075-2> PMID: 24951880
16. Vossen H, Kenis G, Rutten B, Os Jim V, Hermens H, Lousberg R. The Genetic Influence on the Cortical Processing of Experimental Pain and the Moderating Effect of Pain Status. *PLoS One*. 2010; 5: e13641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013641> PMID: 21049025
17. Desmeules J, Chabert J, Rebsamen M, Rapiti E, Piquet V, Besson M, et al. Central Pain Sensitization, COMT Val158Met Polymorphism, and Emotional Factors in Fibromyalgia. *J Pain*. 2014; 15: 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.004> PMID: 24342707
18. Barbosa FR, Matsuda JB, Mazucato M, de Castro França S, Zingaretti SM, da Silva LM, et al. Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 427–430. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1659-z> PMID: 21120493
19. Cohen H, Neumann L, Glazer Y, Ebstein RP, Buskila D. The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val158met and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27: S51–S56. PMID: 20074440
20. Zubieta J-K, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science (80-)*. 2003; 299: 1240–1243. <https://doi.org/10.1126/science.1078546> PMID: 12595695
21. Chen JF, Aloyo VJ, Weiss B. Continuous treatment with the D2 dopamine receptor agonist quinpirole decreases D2 dopamine receptors, D2 dopamine receptor messenger RNA and proenkephalin messenger RNA, and increases mu opioid receptors in mouse striatum. *Neuroscience*. 1993; 54: 669–680. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90238-b](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90238-b) PMID: 8101360
22. George SR, Kertesz M. Met-enkephalin concentrations in striatum respond reciprocally to alterations in dopamine neurotransmission. *Peptides*. 1987; 8: 487–492. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(87\)90014-3](https://doi.org/10.1016/0196-9781(87)90014-3) PMID: 2889200
23. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003; 23: 104–107. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0260-5> PMID: 12739038
24. Sindermann C, Luo R, Zhang Y, Kendrick KM, Becker B, Montag C. The COMT Val158Met Polymorphism and Reaction to a Transgression: Findings of Genetic Associations in Both Chinese and German Samples. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00148> PMID: 30127727
25. Cargnin S, Magnani F, Viana M, Tassorelli C, Mittino D, Cantello R, et al. An Opposite-Direction Modulation of the COMT Val158Met Polymorphism on the Clinical Response to Intrathecal Morphine and Triptans. *J Pain*. 2013; 14: 1097–1106. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.04.006> PMID: 23773341
26. Park DJ, Lee SS. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med*. 2017; 32: 984–995. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.207> PMID: 29056037
27. Berthele A, Platzer S, Jochim B, Boecker H, Buettner A, Conrad B, et al. COMT Val108/158Met genotype affects the mu-opioid receptor system in the human brain: Evidence from ligand-binding, G-protein activation and preproenkephalin mRNA expression. *Neuroimage*. 2005; 28: 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.030> PMID: 16040257
28. Walitt B, Fitzcharles MA, Hassett AL, Katz RS, Häuser W, Wolfe F. The longitudinal outcome of fibromyalgia: A study of 1555 patients. *J Rheumatol*. 2011; 38: 2238–2246. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110026> PMID: 21765102
29. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in fibromyalgia. Results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1571–1579. <https://doi.org/10.1002/art.1780400905> PMID: 9324010
30. Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ Couns*. 2008; 73: 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005> PMID: 18640807
31. Humphrey L, Arbuckle R, Mease P, Williams DA, Samsoe BD, Gilbert C. Fatigue in fibromyalgia: A conceptual model informed by patient interviews. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-216> PMID: 20854680

32. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LN. Beyond pain in fibromyalgia: Insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15. <https://doi.org/10.1186/ar4395> PMID: 24289848
33. Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 2493–2500. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11<2493::AID-ANR17>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200011)43:11<2493::AID-ANR17>3.0.CO;2-W) PMID: 11083273
34. Fernández-De-Las-Peñas C, Ambite-Quesada S, Gil-Crujera A, Cigarán-Méndez M, Peñacobla-Puente C. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences anxiety, depression, and disability, but not pressure pain sensitivity, in women with fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2012; 13: 1068–1074. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.08.001> PMID: 23025981
35. Löbel M, Mooslechner AA, Bauer S, Günther S, Letsch A, Hanitsch LG, et al. Polymorphism in COMT is associated with IgG3 subclass level and susceptibility to infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2015; 13: 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0365-0> PMID: 25591711
36. Goertzel BN, Pennachin C, de Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*. 2006; 7: 475–483. <https://doi.org/10.2217/14622416.7.3.475> PMID: 16610957
37. Martínez-Martínez L-A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavin M. Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis. *JCR J Clin Rheumatol*. 2014; 20: 146–150. <https://doi.org/10.1097/RHU.000000000000089> PMID: 24662556
38. Fernández-de-las-Peñas C, Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Ambite-Quesada S, Rivas-Martínez I, del Moral-Avila R, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype (Val158Met) modulates cancer-related fatigue and pain sensitivity in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133: 405–412. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1757-y> PMID: 21898113
39. Desmeules J, Piquet V, Besson M, Chabert J, Rapiti E, Rebsamen M, et al. Psychological distress in fibromyalgia patients: A role for catechol-O-methyl-transferase Val158Met polymorphism. *Heal Psychol*. 2012; 31: 242–249. <https://doi.org/10.1037/a0025223> PMID: 21895373
40. Finan PH, Zautra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H. COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain*. 2011; 152: 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.024> PMID: 21130573
41. George SZ, Wallace MR, Wright TW, Moser MW, Greenfield III WH, Sack BK, et al. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol-O-methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*. 2008; 136: 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.019> PMID: 17686583
42. Smolka MN. Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. *J Neurosci*. 2005; 25: 836–842. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1792-04.2005> PMID: 15673663
43. Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, et al. Catechol O-methyltransferase Val158Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1396> PMID: 17146014
44. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991; 18: 728–733. PMID: 1865419
45. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch General Psychiatry*. 1961; 4: 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004> PMID: 13688369
46. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R. Manual del Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI). Madrid: TEA Ediciones; 1982.
47. Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess*. 1995; 7: 524.
48. Gómez-Pérez L, López-Martínez AE, Ruiz-Párraga GT. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J Pain*. 2011; 12: 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.08.004> PMID: 20926355
49. McNeil DW, Rainwater AJ. Development of the Fear of Pain Questionnaire-III. *J Behav Med*. 1998; 21: 389–410. <https://doi.org/10.1023/a:1018782831217> PMID: 9789168
50. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Statistical analysis of genetic polymorphisms in epidemiological studies. *Gac Sanit*. 2005; 19: 333–341. <https://doi.org/10.1157/13078029> PMID: 16050971

51. Peláez I, Ferrera D, Barjola P, Fernandes R, Mercado F. Subliminal emotional pictures are capable of modulating early cerebral responses to pain in fibromyalgia. Kellermann T, editor. *PLoS One*. 2019; 14: e0217909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217909> PMID: 31166997
52. Ferrera D, Gómez-Esquer F, Peláez I, Barjola P, Fernandes-Magalhaes R, Carpio A, et al. Effects of COMT Genotypes on Working Memory Performance in Fibromyalgia Patients. *J Clin Med*. 2020; 9: 2479. <https://doi.org/10.3390/jcm9082479> PMID: 32752289
53. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 39: 175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146> PMID: 17695343
54. Eshragh J, Dhruva A, Paul SM, Cooper BA, Mastick J, Hamolsky D, et al. Associations Between Neurotransmitter Genes and Fatigue and Energy Levels in Women After Breast Cancer Surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 53: 67–84.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.004> PMID: 27720787
55. Fernández-de-las-Peñas C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ambite-Quesada S, Díaz-Rodríguez L, Rivas-Martínez I, et al. Influence of catechol-O-methyltransferase genotype (Val158Met) on endocrine, sympathetic nervous and mucosal immune systems in breast cancer survivors. *Breast*. 2012; 21: 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.09.012> PMID: 21974969
56. Malyuchenko N V., Schegolkova J V., Kulikova MA, Timofeeva MA, Shlepzova VA, Syssoeva O V., et al. Effects of genetic variations in the dopaminergic system on fatigue in humans: Gender aspects. *Bull Exp Biol Med*. 2010; 149: 226–232. <https://doi.org/10.1007/s10517-010-0913-4> PMID: 21113497
57. Nackley AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both β_2 - and β_3 -adrenergic receptors. *Brain*. 2007; 128: 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.022> PMID: 17084978
58. Bower JE. Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors. *Brain Behav Immun*. 2007; 21: 863–871. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.013> PMID: 17543499
59. Rodríguez-Pinto I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett*. 2014; 161: 200–203. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009> PMID: 24462815
60. Tammimäki A, Mannisto PT. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and chronic human pain: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2012; 22: 673–691. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283560c46> PMID: 22722321
61. Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, Makarov SS, et al. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* (80-). 2006; 314: 1930–1933. <https://doi.org/10.1126/science.1131262> PMID: 17185601
62. Finan PH, Zautra AJ. Fibromyalgia and Fatigue: Central Processing, Widespread Dysfunction. *PM&R*. 2010; 2: 431–437. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.021> PMID: 20656624
63. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive Deficits in Chronic Fatigue Syndrome and Their Relationship to Psychological Status, Symptomatology, and Everyday Functioning. *Neuropsychology*. 2013; 27: 230–242. <https://doi.org/10.1037/a0032084> PMID: 23527651
64. De Gier M, Peters ML, Vlaeyen JWS. Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2003; 104: 121–130. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00487-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00487-6) PMID: 12855321
65. Carr TD, Lemanek KL, Armstrong FD. Pain and Fear Ratings: clinical implications of age and gender differences. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 15: 305–313. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(97\)00370-9](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(97)00370-9) PMID: 9654836
66. Sullivan M, Lynch M, Clark AJ. Dimensions of catastrophic thinking associated with pain experience and disability in patients with neuropathic pain conditions. *Pain*. 2005; 113: 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.11.003> PMID: 15661438
67. Roelofs J, Peters ML, van der Zijden M, Vlaeyen JW. Does fear of pain moderate the effects of sensory focusing and distraction on cold pressor pain in pain-free individuals? *J Pain*. 2004; 5: 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.04.001> PMID: 15219256
68. Koenen LR, Icenhour A, Forkmann K, Pasler A, Theysohn N, Forsting M, et al. Greater fear of visceral pain contributes to differences between visceral and somatic pain in healthy women. *Pain*. 2017; 158: 1599–1608. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000924> PMID: 28426553
69. George SZ, Wallace MR, Wu SS, Moser MW, Wright TW, Farmer KW, et al. Biopsychosocial influence on shoulder pain: risk subgroups translated across preclinical and clinical prospective cohorts. *Pain*. 2015; 156: 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000012> PMID: 25599310

Anexo 2

Anexo 2: Ferrera, D., Gómez-Esquer, F., Peláez, I., Barjola, P., Fernandes-Magalhaes, R., Carpio, A., ... Mercado, F. (2020). **Effects of COMT Genotypes on Working Memory Performance in Fibromyalgia Patients.** *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2479. <https://doi.org/10.3390/jcm9082479>

Article

Effects of COMT Genotypes on Working Memory Performance in Fibromyalgia Patients

David Ferrera ¹ , Francisco Gómez-Esquer ² , Irene Peláez ¹, Paloma Barjola ¹, Roberto Fernandes-Magalhaes ¹, Alberto Carpio ¹, María E. De Lahoz ¹, Gema Díaz-Gil ² and Francisco Mercado ^{1,*}

¹ Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, Rey Juan Carlos University, 28922 Madrid, Spain; david.ferrera@urjc.es (D.F.); irene.pelaez@urjc.es (I.P.); paloma.barjola@urjc.es (P.B.); roberto.fernandes@urjc.es (R.F.-M.); alberto.carpio@urjc.es (A.C.); me.delahoz.2017@alumnos.urjc.es (M.E.D.L.)

² Department of Basic Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Rey Juan Carlos University, 28922 Madrid, Spain; francisco.gomez.esquer@urjc.es (F.G.-E.); gema.diaz@urjc.es (G.D.-G.)

* Correspondence: francisco.mercado@urjc.es; Tel.: +34-91-488-9022; Fax: +34-91-488-8957

Received: 2 July 2020; Accepted: 29 July 2020; Published: 1 August 2020



Abstract: Growing research has reported the presence of a clear impairment of working memory functioning in fibromyalgia. Although different genetic factors involving dopamine availability (i.e. the COMT gene) have been associated with the more severe presentation of key symptoms in fibromyalgia, scientific evidence regarding the influence of COMT genotypes on cognitive impairment in these patients is still lacking. To this end, 167 participants took part in the present investigation. Working memory performance was assessed by the application of the SST (Spatial Span Test) and LNST (Letter and Number Sequence Test) belonging to the Wechsler Memory Scale III. Significant working memory impairment was shown by the fibromyalgia patients. Remarkably, our results suggest that performance according to different working memory measures might be influenced by different genotypes of the COMT gene. Specifically, fibromyalgia patients carrying the Val/Val genotype exhibited significantly worse outcomes for the span of SST backward, SST backward score, SST total score and the Working Memory Index (WMI) than the Val/Val healthy carriers. Furthermore, the Val/Val patients performed worse on the SST backward and SST score than heterozygotes. Our findings are the first to show a link between the COMT gene and working memory dysfunction in fibromyalgia, supporting the idea that higher COMT enzyme activity would contribute to more severe working memory impairment in fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia; COMT; working memory; verbal working memory; spatial working memory

1. Introduction

Neurobiological evidence gathered from the past decade has established that dopamine plays a crucial role in neurotransmission mechanisms supporting mental operations involved in working memory processing [1–9]. In line with this, whereas dopamine depletion in the prefrontal cortex (PFC) has been related to the appearance of deficits in working memory [10–12], the administration of dopamine agonist drugs (e.g., pergolide or bromocriptine) has been associated with an improvement in such processes [13–17].

Catechol-O-methyltransferase (COMT) is an enzyme involved in the breakdown of several catecholamine neurotransmitters, such as dopamine, noradrenaline and serotonin [18–20]. Specifically, it has been reported that this enzyme also regulates the amount of dopamine in the PFC [20,21], amygdala, entorhinal cortex or hippocampus [22–24]—regions belonging to the neural network underlying working

memory processing. One of the most studied single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the COMT gene is the rs4680 polymorphism, which arises by a substitution, in the 158 codon, from valine (Val) to methionine (Met) [25]. This change causes the enzyme encoded by the gene to have about 1/4 less activity [26], influencing, in turn, the availability of dopamine within the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [27]. Several experimental studies have demonstrated that performance in working memory tasks may differ as a consequence of carrying different alleles of this gene [28–34]. It has been reported that those subjects carrying Met alleles showed better functioning in verbal and visuo-spatial working memory tasks [28,30,34], and fewer perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) than Val carriers [35,36]. These data also seem to have a neurophysiological correlate, since brain imaging studies have shown that Val carriers exhibited a decrease in dopamine levels within the PFC, reducing the blood-oxygen-level dependent (BOLD) response of this brain region compared to that in the Met carriers [31,36], and also reflected by the poor performance of Val carriers in working memory tests [29]. These results have also been replicated in chronic patients, such as those suffering from posttraumatic stress disorder or schizophrenia [36–39], leading to the consideration of this gene as a therapeutic target for improving cognitive symptoms [40].

The COMT gene has been widely studied with respect to the pain-related and affective symptoms of chronic pain syndromes, such as fibromyalgia [41–44]. Experimental evidence has suggested that fibromyalgia patients carrying the two Met alleles of the COMT gene had a higher number of tender points [42], greater sensibility to painful stimulation [41,43] and, also, a higher severity of depressive and anxious symptomatology than Val carriers [43–45].

Along with affective and physical symptoms, subjective complaints about cognitive functioning (encompassed under the term *fibrofog* [46]) are one of the main symptoms in fibromyalgia [47,48]. The cognitive impairments have been proposed as more disabling than the pain itself [49]. Systematically, neuropsychological evidence has shown that fibromyalgia patients exhibit significant cognitive dysfunction compared to healthy control participants in different domains, such as attention [50–52], processing speed [53], executive functioning [54–58] and theory of mind [59]. Remarkably, it has been suggested that these impairments might be better explained by alterations in working memory processes [60,61], where these findings were particularly solid [62,63].

However, despite the frequently reported relationship between working memory impairment and fibromyalgia, the effect of biological indices (i.e., the COMT gene) related to dopamine availability on cognitive resources in these patients has not been explored to date. Previous experimental evidence coming from voxel-based morphometry studies [64] has shown clear decrements in cerebral grey matter density in fibromyalgia patients within regions related to working memory processing, such as the hippocampal gyrus and the anterior cingulate cortex (ACC) [65,66]. Furthermore, these changes in cerebral grey matter have been linked to the presence of dopamine metabolism abnormalities in fibromyalgia [64]. In line with these findings, some authors have recently pointed out the need to explore the relationship between dopamine and cognitive processes in chronic pain [67]. This accumulated evidence leads us to suggest that COMT, as a genetic marker involved in dopamine availability, might be a useful target to better characterise cognitive dysfunction in fibromyalgia.

In summary, this investigation aimed to explore the relationship between the different genotypes of COMT and working memory dysfunction in fibromyalgia. To this end, we analysed the rs4680 SNP of the COMT gene in fibromyalgia patients and healthy participants and measured their performance in neuropsychological tests involving working memory processing. Based on previous findings, we expected to confirm the presence of cognitive impairment in fibromyalgia. Additionally, we hypothesised that this altered neuropsychological functioning regarding working memory processing would be even worse in those patients carrying the Val/Val genotype of the SNP rs4680 than in the Met allele carriers.

2. Materials and Methods

2.1. Sample Size Calculation

In order to calculate the number of participants required for this study, the G*Power software was used [68]. This software allows one to determine the sample size necessary to obtain a certain statistical power. In this study, the sample size was calculated using the a priori statistical power of $1 - \beta = 0.80$ for a medium effect size. The total sample size obtained for this statistical power was 158 subjects. We expected that 10% of participants' data would be lost during the experimental procedure; therefore, we decided to increase the total sample size to 173. Data from six subjects were lost because they did not complete all the tests; thus, one hundred and sixty-seven Caucasian women took part in the experiment. Eighty-six were fibromyalgia patients, and eighty-one were healthy control participants (HC).

2.2. Participants

Fibromyalgia patients were recruited from the Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Association (AFYSYFACRO) and Fibromyalgia Association of Pinto (AFAP) of Comunidad de Madrid (Spain). All fulfilled the diagnosis criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) in 2010 [47]. The diagnosis of fibromyalgia was carried out by different rheumatologists among different public hospitals of the Comunidad de Madrid. HC participants were recruited by email, by advertisements published along the Faculty of Health Science at the Rey Juan Carlos University and among the friends of the fibromyalgia patients. The whole sample was aged between 35 and 67 years old. The HC participants were selected in such a way that the age and educational level were matched with those of the patients. The HC participants did not suffer from any chronic pain conditions. All participants had normal or corrected-to-normal eyesight and the ability to read and write in Spanish at the equivalent of eighth grade level in English. No differences were found in terms of age ($F_{(1165)} = 0.001, p = 0.975$) or educational level ($\chi^2_{(3)} = 3.305, p = 0.347$) between the two groups of participants. They had no history of psychiatric disorders (i.e., psychosis, personality disorders or substance abuse/dependence) or neurological diseases. The HC participants did not suffer from any chronic pain conditions. Patients who took medications kept doing so for both medical prescription and ethical considerations. Most patients were taking analgesics, antidepressants and benzodiazepines.

2.3. Procedure

Data for whole sample were collected in the Faculty of Health Science of Rey Juan Carlos University (Madrid). Once in the laboratory, participants gave written informed consent for their involvement in the experiment. Subsequently, we collected the demographic data, clinical information and drug consumption information. Once all this information was collected, the neuropsychological evaluation was always carried out in the same order by an expert psychologist. Finally, saliva samples were collected according to the manufacturer's protocol from all participants. Each session lasted approximately 45 to 60 min.

2.4. Self-Reported Measurements and Psychological Pain Assessment

Participants provided written informed consent for their involvement in the experiment. The Rey Juan Carlos Research Ethics Board approved this study (ref: 201000100011550), which followed all the requirements of this committee. Subsequently, participants completed some self-report instruments in their validated Spanish version. The whole sample fulfilled the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [69]. The STAI test is a self-report questionnaire composed of 20 items for measuring Trait Anxiety and 20 items for State Anxiety ranging from 0 to 60 (subsequently assigning a centile score). The reported values of Cronbach's α were 0.93 for the Trait Anxiety and 0.87 for State Anxiety subscales [69]. The Beck Depression Inventory (BDI) [70] was also administered to all participants for measuring depressive symptoms. This scale has scores ranging from 0 to 63. The values of Cronbach's α were 0.87 [70]. Additionally, fibromyalgia patients completed the Spanish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-S) [71], a specific questionnaire to assess the current health and functional

status of fibromyalgia patients with a score ranging between 0 and 80. Just before starting the experiment, a visual analogue scale (VAS) ranging from 0 (no pain at all) to 10 (worse imaginable pain) was applied for monitoring the level of pain suffered by the participants in the previous week, including the day of testing. The reported Cronbach's α for this test was 0.82 [71]. The fibromyalgia patients showed higher scores for depression ($F_{(1165)} = 111.431$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.403$), state anxiety ($F_{(1165)} = 11.534$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.065$), trait anxiety ($F_{(1165)} = 51.981$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.240$) and VAS pain ($F_{(1165)} = 329.208$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.666$) than the control participants. Data regarding the psychological variables are shown in Table 1, along with the information on drug consumption and sociodemographic conditions.

Table 1. Means and standard deviations of age, levels of trait and state anxiety, depression, pain, drug consumption and educational levels for each group of participants. p -values for each statistical contrast are also included.

Clinical Variables	Fibromyalgia Patients	Healthy Control	p -Value
Age	51.38 (7.43)	51.42 (7.51)	0.975
STAI			
STAI-Trait	65.23 (28.13)	34.60 (26.67)	0.001
STAI-State	43.27 (26.70)	29.53 (25.49)	0.001
BDI	18.69 (9.28)	6.47 (4.86)	0.001
VAS Pain	6.26 (2.08)	0.977 (1.69)	0.001
FIQ-S	55.89 (18.09)	-	-
Drug consumption			
Antidepressants (%)	53.5	0.02	0.001
Analgesics (%)	59.30	0.02	0.001
Benzodiazepines (%)	33.7	0.02	0.001
Others (%)	50	25.93	0.001
Educational level			
Elementary studies (%)	16.28	16.05	0.347
Middle level (%)	60.47	50.62	
Superior university studies (%)	23.25	33.33	

STAI, State-Trait Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; VAS, visual analogue scale; FIQ-S, Spanish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire.

2.5. Neuropsychological Testing of Working Memory

Working memory functioning was assessed by two different neuropsychological tests. Both tests are part of the Working Memory Index (WMI) belonging to the Spanish version of the Wechsler Memory Scale III (WMS-III) [72]. This index allows one to obtain a measure of the individual's performance in different tasks that require attending to, retaining and processing information in memory, and subsequently generating a response according to that information [72]. The WMI is calculated from the scores obtained in the Spatial Span Test (SST) and the Letter and Number Sequence Test (LNST). These tests were selected because they have been considered as validated and standardized measures of verbal and visual-spatial functions of working memory functioning. Values of Cronbach's α between 0.85 and 0.99 were reported [73].

The SST of the WMS-III evaluates immediate spatial working memory [74]. This task is a modified version of the classical Corsi Block-Tapping Test [75] and has been previously used in chronic patients with working memory impairments [76,77]. Participants were presented with a board on which a set of ten cubes or blocks were fixed. On the board, all the cubes had written on them numbers from 1 to 10 that only the examiner could see. The SST test was applied twice, one forwards and the other backwards (see Figure 1). In the forward application, participants were asked to repeat in the same order the tapping sequence previously made by the examiner. The first sequence presented to the participants started with a tapping sequence of three blocks. Two trials were applied for each sequence length. The SST finished when the participants failed to reproduce both trials of the same sequence. For the backward application, participants were asked to repeat the tapping sequence but in reverse order (i.e., backwards).

Whereas performing the forward version requires the setting in motion of several processes such as encoding, memory delay and the implementation of response alternatives, the backward application requires the activation of executive processes such as manipulating information [78]. Performance in this test was measured by recording the following raw scores: span of SST forward (number of correct trials performed in the forward application; score ranging from 0 to 9), SST forward score (sum of all the points obtained by the subject in direct order with a score ranging from 0 to 16), span of SST backward (number of correct trials performed in the backward application; in the same way as in the forward application, the score range was 0 to 9), SST backward score (sum of all the points obtained by the subject in the backward application with a score ranging from 0 to 16) and SST total score (sum of SST forward score and SST backward score, whose range of scores was 0 to 32).

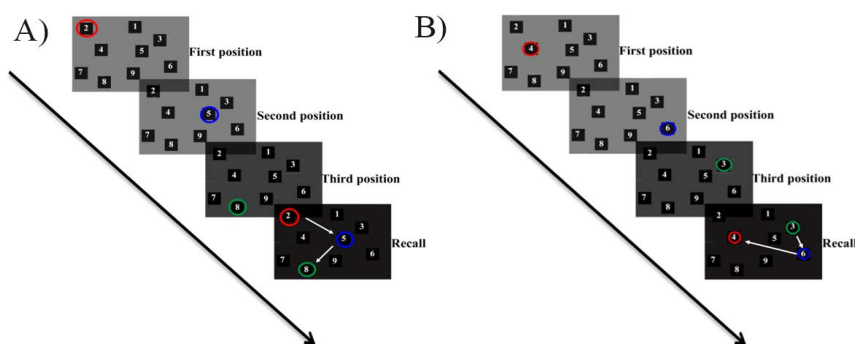


Figure 1. Spatial Span Test. Example of a trial representing a sequence length of three cubes. (A) Trial of the Spatial Span Test in the forward application; (B) Trial of the Spatial Span Test in the backward application. White arrows mark the correct order in which subjects should have remembered the tapping sequence.

The LNST was used for assessing verbal working memory. A series of sequences consisting of disordered letters and numbers were verbally presented by the examiner to the participants, who were instructed to reproduce them in a specific order: first, the numbers from the smallest to the largest, followed by the letters in alphabetic order. The lengths of the LNST series were gradually increased, starting from lengths of two elements and finishing with series including eight elements (e.g., two elements: L-2 (2-L); eight elements: 7-M-2-T-6-F-9-A (2-6-7-9-A-F-M-T)). The same criterion applied in the SST test for stopping its application was also adopted for the LNST test (i.e., it finished when the participants failed two consecutive elements belonging to the same sequence length). This scale has been shown to be sensitive for exploring working memory disorders in different chronic syndromes [79,80]. Two different memory measures were computed for this test: the span of LNST (maximum number of elements correctly remembered; score ranging from 0 to 8) and LNST score (sum of all the points obtained by the subject in this task; score ranging from 0 to 21). Finally, the total score of the WMI (score ranging between 50 and 150) was also calculated by computing the total scores of the LNST and SST tests.

2.6. COMT Genotyping

Unstimulated whole saliva samples were collected into collection tubes according to standardized procedures. Subjects were asked not to eat, drink or chew gum for 1 hour before sample collection. Immediately after collection, the samples were stored at -20°C until analysis. Saliva, as compared to blood collection, has the following advantages: it requires no specialized personnel for collection, allows for remote collection by the patient, is painless, is well accepted by participants, has decreased

risks of disease transmission, does not clot, can be frozen before DNA extraction and possibly has a longer storage time.

Genomic DNA was extracted from 5 mL of saliva using a REALPURE Saliva RBMEG06 Kit (Durviz, Valencia, Spain) according to the manufacturer's protocol. The resulting DNA was diluted to 100–1000 ng/μL, using 1×Tris-EDTA (TE) buffer (Sigma-Aldrich, Dorset, UK) and assessed for purity and concentration using a NanoDrop™ ND1000 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, UK). COMT polymorphisms were genotyped by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) analysis using TaqMan® Predesigned SNP Genotyping Assays for rs4680 polymorphisms (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, UK). TaqMan® SNP Genotyping Assays use TaqMan® 5'-nuclease chemistry for amplifying and detecting specific polymorphisms in purified genomic DNA samples. Each assay allows the genotyping of individuals for a single nucleotide polymorphism (SNP). Each TaqMan® SNP Genotyping Assay contains: (A) sequence-specific forward and reverse primers to amplify the polymorphic sequence of interest and (B) two TaqMan® minor groove binder (MGB) probes with non-fluorescent quenchers (NFQ): one VIC™-labeled probe to detect Allele 1's sequence and one FAM™-labelled probe to detect Allele 2's sequence. Amplification was carried out an ABI Prism 7000 Sequence Detection System (Thermo Fisher Scientific Inc., Hemel Hempstead, Hertfordshire, UK) in the Genomics unit of the Technological Support Center (CAT) of the Rey Juan Carlos University. All genotypes were determined twice.

2.7. Data Analysis

The normal distribution of the dependent variables was checked using the ratio of kurtosis and asymmetry to the standard error. This index for each variable was between +2 and −2, confirming that the scores did not violate the assumption of normality [81,82].

A chi-square test (χ^2) was used to evaluate the statistical distribution of the COMT genotypes in both the fibromyalgia patients and HC participants in order to verify the Hardy–Weinberg equilibrium (HWE).

To explore the potential effect of the COMT rs4680 polymorphism (participants were grouped in three different genotypes: Met/Met, Val/Val and Met/Val) on the functioning of working memory, two-way ANOVAs were performed. The span of SST forward, SST forward score, span of SST backward, SST backward score, SST total score, span of LNST, LNST score and WMI were considered as dependent variables, while the COMT genotypes (Met/Met, Val/Val and Met/Val) and groups (two levels: fibromyalgia and HC participants) were set as the between-subject factors. Post hoc comparisons to determine the significance of pairwise contrasts were performed using Bonferroni adjustment ($\alpha = 0.05$) for controlling the Type I error rate. Effect sizes were computed using the partial eta-square (η^2_p) method only for the significant analyses. We also estimated statistical power using the observed power ($1 - \beta$), only for the significant interactions.

Additionally, the association between the clinical questionnaire scores and the performance in the working memory tests was explored in two ways. First, at an exploratory level, Pearson correlations (r) were determined. Secondly, to test whether the effects in the working memory tests were strictly due to the COMT genotypes but not influenced by the differences in the clinical scores between groups, a series of ANCOVAs were performed. Thus, those clinical variables that were significantly associated with neuropsychological outcomes were introduced in these analyses as covariables (i.e., depression, anxiety and pain) in order to neutralise their possible influence on the statistical results. Effect sizes were computed using the partial eta-square (η^2_p) method. A significance level of 0.05 (two tailed) was used for all statistical analyses where significant.

As has been previously reported, benzodiazepines and antidepressants might have different effects on cognition [83]. To account for this, several control analyses were performed via ANOVAs on working memory scores, only including fibromyalgia patients using and not using particular medications. We introduced the psychotropic drugs (benzodiazepines and antidepressants) as factors, whereas the

working memory measures were dependent variables. All statistical analyses were performed with the SPSS package (v.25.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1. COMT Polymorphism Frequencies

The chi-square (χ^2) test was used to assess the distribution of the genotypes in order to check the HWE. The frequency of the COMT rs4680 polymorphism distribution fulfilled the HWE in both the HC participants ($\chi^2 = 0.351$, $p = 0.553$) and fibromyalgia patients ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.825$). Statistical data related to the genotype and allele frequency distributions of the COMT gene considering each group of participants are displayed in the Table 2.

Table 2. Allele and genotype frequencies of COMT in fibromyalgia patients and healthy control group.

Genotypes	Genotype Frequencies <i>n</i> (%)		Allele Frequencies		
	HC (<i>n</i> = 81)	Fibromyalgia (<i>n</i> = 86)	HC (<i>n</i> = 81)	Fibromyalgia (<i>n</i> = 86)	
Val/Val	28 (19.8)	22 (25.6)	Val	0.49	0.43
Met/Val	37 (45.7)	44 (51.2)	Met	0.51	0.57
Met/Met	16 (34.6)	20 (23.3)			

HC, healthy control participants; Val, valine; Met, methionine.

3.2. Statistical Effects in the Neuropsychological Assessment

ANOVAs revealed a major effect of group, where fibromyalgia patients showed significantly lower scores than HC participants in most of the working memory measures: LNST score ($F_{(1161)} = 6.603$, $p = 0.011$, $\eta^2_p = 0.039$), span of SST forward ($F_{(1161)} = 6.712$, $p = 0.010$, $\eta^2_p = 0.040$), SST forward score ($F_{(1161)} = 6.495$, $p = 0.012$, $\eta^2_p = 0.039$), span of SST backwards ($F_{(1161)} = 5.343$, $p = 0.022$, $\eta^2_p = 0.032$), SST backward score ($F_{(1161)} = 6.618$, $p = 0.011$, $\eta^2_p = 0.039$), SST total score ($F_{(1161)} = 9.080$, $p = 0.003$, $\eta^2_p = 0.053$) and WMI ($F_{(1161)} = 9.709$, $p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.057$). Only scores related to the span of LNST did not yield significant differences between both groups ($F_{(1161)} = 1.126$, $p = 0.327$).

3.3. Effects of Interaction between COMT Genotypes and Group of Participants on Working Memory Performance

The mean scores for both the verbal and spatial working memory tests related to each group of participants are displayed in Table 3. Regarding the interaction between the COMT genotypes and group, the ANOVAs showed statistically significant differences for the SST backward score ($F_{(2161)} = 5.543$, $p = 0.005$, $\eta^2_p = 0.064$, $1 - \beta = 0.849$) and SST total score ($F_{(2161)} = 4.921$, $p = 0.008$, $\eta^2_p = 0.058$, $1 - \beta = 0.801$). In both cases, post hoc analyses showed a similar difference pattern. Specifically, fibromyalgia patients carrying the Val/Val genotype showed significantly lower scores than the Val/Val genotype carriers belonging to the HC group ($p = 0.001$ for the comparison of the SST backward score and SST total score), as can be also seen in Figure 2. We also found a significant difference for the fibromyalgia group between those patients carrying the Val/Val and Met/Val genotypes ($p = 0.03$ for the SST backward score and $p = 0.014$ for the SST total score). Specifically, the Val/Val genotype carriers performed worse according to both neuropsychological measures than the patients carrying other genotypes. In addition, an interaction effect between the COMT genotype and group was also found for the span of SST backward score ($F_{(2161)} = 4.013$, $p = 0.020$, $\eta^2_p = 0.047$, $1 - \beta = 0.710$). Post hoc analyses revealed a significant difference between the fibromyalgia and HC groups that only was true for those participants carrying the Val/Val genotype ($p = 0.001$). In this case, the fibromyalgia patients showed a lower performance than the HC participants (see Figure 2). Finally, we found a statistically significant interaction between the COMT genotype and group for the WMI ($F_{(2161)} = 4.095$, $p = 0.018$, $\eta^2_p = 0.048$, $1 - \beta = 0.720$). Post hoc analyses showed that the fibromyalgia group scored lower than the HC participants. This difference was obtained for both the Val/Val genotype ($p = 0.007$)

and Met/Met genotype ($p = 0.014$) carriers (Table 3). No other comparison yielded significant results for the span of LNST, LNST score, span of SST forward and SST forward score. In addition, no major effect of COMT was found.

Table 3. Mean scores and standard deviations (in parenthesis) for working memory measures. Data are separated by group (fibromyalgia and HC) and genotype (Val/Val, Met/Val and Met/Met). p -values for the interaction between the COMT genotypes and group are also included.

Test	COMT						p-Value
	Healthy Control			Fibromyalgia			
	Val/Val	Met/Val	Met/Met	Val/Val	Met/Val	Met/Met	
Span of LNST	5.04 (0.88)	5.08 (0.89)	5.38 (0.62)	4.77 (1.11)	5.09 (1.15)	4.80 (0.91)	0.327
LNST score	10 (2.35)	10.05 (2.38)	10.75 (1.34)	9.05 (2.75)	9.86 (2.86)	8.75 (2.26)	0.191
Span of SST forward	5.79 (0.78)	5.89 (0.77)	5.69 (0.87)	5.14 (1.20)	5.70 (1.01)	5.30 (1.12)	0.412
SST forward score	8.57 (1.42)	8.43 (1.55)	8.63 (1.66)	7.36 (1.98)	8.39 (1.88)	7.70 (1.83)	0.147
Span of SST backward	5.79 (1.97)	5.16 (1.11)	5.35 (1.06)	4.77 (1.06)	5.25 (0.94)	4.95 (1.27)	0.020
SST backward score	8.21 (1.72)	7.27 (1.82)	7.25 (1.73)	6.14 (1.91)	7.39 (1.82)	6.80 (2.01)	0.005
SST total score	16.79 (2.58)	15.62 (3.32)	15.87 (2.96)	13.50 (3.48)	15.77 (3.32)	14.50 (2.87)	0.008
WMI	108.63 (10.06)	103.11 (12.69)	108.54 (12.21)	98.92 (14.95)	104.23 (14.75)	97.45 (13.29)	0.018

LNST, Letter and Number Sequence Test; SST, Spatial Span Test; WMI, Working Memory Index.

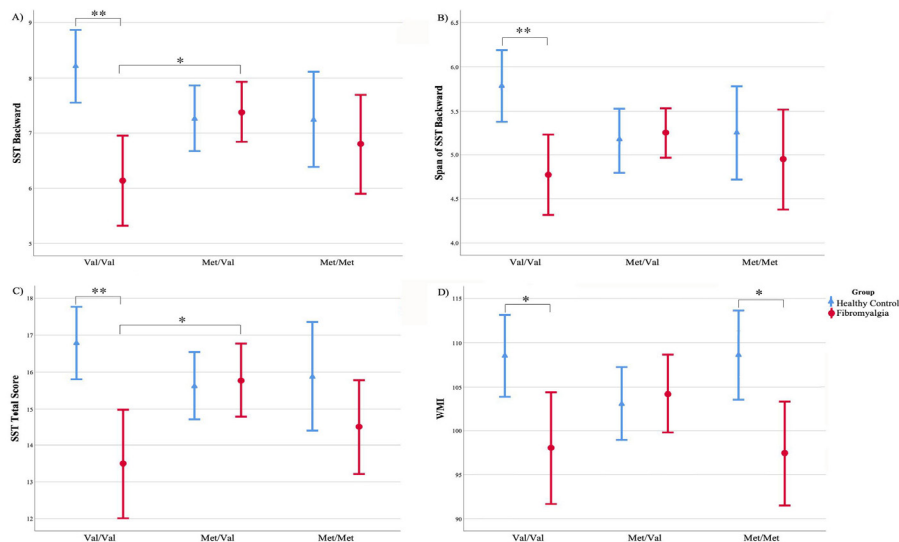


Figure 2. Means and standard errors related to the performance in the working memory tests. Data of fibromyalgia patients (red) and healthy controls (blue) are represented for each COMT genotype: Val/Val, Met/Val and Met/Met. (A) SST backward score, (B) span SST backward, (C) SST total score and (D) WMI. * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. SST, Spatial Span Test; WMI, Working Memory Index; Val, valine; Met, methionine.

3.4. Relationship between the Clinical Variables and Neuropsychological Test Results

As mentioned in the Data Analysis section, we evaluated the relationship between the scores obtained from the clinical questionnaires and the working memory test results in terms of Pearson correlations (see Table 4). Trait anxiety (Trait-STAI) correlated negatively with the number of correct trials performed in the Spatial Span test (Span of SST forward) ($r = -0.219$, $p = 0.004$), the number

of correct backward trials performed in the Spatial Span test (Span of SST backward) ($r = -0.206$, $p = 0.008$), the score for the Spatial Span test in the forward application (SST forward score) ($r = -0.209$, $p = 0.007$) and the total score for the Spatial Span test (SST total score) ($r = -0.192$, $p = 0.013$). In other words, the higher the scores related to trait anxiety were, the lower the span of SST forward, the span of SST backward, the SST forward score and the SST total score were. Moreover, depression (BDI) and the Letter and Number Sequence test score (LNST score) ($r = -0.157$, $p = 0.042$) showed a significant association. These variables were also inversely correlated, so the higher the depression, the lower the LNST score. Additionally, depression and the Working Memory Index (WMI) showed a significant association ($r = -0.64$, $p = 0.035$); the lower the WMI, the higher the scores related to depression. Finally, pain outcomes correlated with the number of correct trials performed in the direct order of the Spatial Span test (span of SST forward) ($r = -0.157$, $p = 0.043$). The rest of the analyses did not show statistical differences, as can be seen in Table 4.

Table 4. Pearson correlations between the clinical questionnaire scores and neuropsychological measures.

	State Anxiety	Trait Anxiety	Depression	Pain
Span of LNST	−0.057	−0.051	−0.093	−0.068
LNST score	−0.087	−0.095	−0.157 *	−0.137
Span of SST forward	−0.083	−0.219 **	−0.129	−0.157 *
SST forward score	−0.116	−0.209 **	−0.134	−0.121
Span of SST backward	−0.143	−0.206 **	−0.150	−0.119
SST backward score	−0.085	−0.133	−0.130	−0.146
SST total score	−0.114	0.192*	−0.148	−0.149
WMI	−0.012	−0.131	−0.166 *	−0.117

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Based on the results provided by the correlation analyses, ANCOVAs were carried out including the clinical variables showing a significant association with the working memory test scores as covariables. The analyses revealed that the differences shown in the working memory measures as a function of the interaction between the COMT genotypes and group were independent of the clinical symptomatology. Specifically, the COMT genotype and group interactions, after controlling for scores in trait anxiety, remained significant for the span of SST backward ($F_{(2160)} = 3.827$, $p = 0.024$, $\eta^2_p = 0.046$) and SST total score ($F_{(2160)} = 4.663$, $p = 0.011$, $\eta^2_p = 0.055$). Furthermore, the interaction effect between the COMT genotype and group for the WMI after controlling for depression scores also remained significant ($F_{(2160)} = 4.051$, $p = 0.019$, $\eta^2_p = 0.048$). In the case of the rest of the significant variables described in the correlation analyses, they consistently displayed non-significant differences for the COMT genotypes and group interaction, when trait anxiety (span of SST forward ($F_{(2160)} = 0.790$, $p = 0.456$) and SST forward score ($F_{(2160)} = 1.606$, $p = 0.204$)), depression (LNST score ($F_{(2160)} = 1.593$, $p = 0.207$)) or pain were introduced as covariables (span of SST forward ($F_{(2160)} = 0.885$, $p = 0.415$)).

3.5. Working Memory Analyses Controlling for the Intake of Psychotropic Drugs

As we have previously indicated, fibromyalgia patients usually have a high consumption of medications due to their chronic condition. Some of these drugs, such as antidepressants and benzodiazepines, can have a negative impact on cognitive performance. Therefore, we carried out several control analyses in order to explore the potential effects of drug consumption on cognitive functioning within the fibromyalgia group. ANOVAs were performed for patients who were taking and were not taking benzodiazepines or antidepressant drugs. The analyses revealed that working memory outcomes were not significantly influenced by the medications taken for fibromyalgia patients (see Table 5).

Table 5. Means and standard deviations (in parenthesis) of working memory outcomes for fibromyalgia patients who were taking or not taking medications (benzodiazepines and antidepressants). *p*-values of the one way-ANOVAs are also included.

	Antidepressant ANOVAs			Benzodiazepine ANOVAs		
	Medication	No Medication	<i>p</i> -Value	Medication	No Medication	<i>p</i> -Value
Span of LNST	4.98 (0.97)	4.90 (1.236)	0.744	4.83 (0.92)	5.00 (1.18)	0.495
LNST score	9.43 (2.50)	9.35 (2.99)	0.887	8.97 (2.42)	9.61 (2.85)	0.299
Span of SST forward	5.61 (0.97)	5.30 (1.22)	0.197	5.59 (1.01)	5.40 (1.14)	0.471
SST forward score	8.24 (1.66)	7.65 (2.17)	0.159	8.14 (1.66)	7.88 (2.06)	0.557
Span of SST backward	5.15 (1.13)	4.95 (0.98)	0.384	5.14 (0.95)	5.02 (1.12)	0.624
SST backward score	7.17 (1.99)	6.65 (1.86)	0.213	7.10 (1.67)	6.84 (2.06)	0.558
SST total score	15.41 (2.98)	14.30 (3.71)	0.127	15.24 (2.98)	14.72 (3.56)	0.500
WMI	101.63 (13.31)	100.43 (16.25)	0.706	100.31 (13.29)	101.46 (15.43)	0.734

4. Discussion

The present investigation aimed to explore the relationship between the different genotypes of the COMT gene and working memory dysfunction in fibromyalgia. The results derived from the statistical analyses showed that patients with fibromyalgia had significantly lower scores on both the Letter and Number Sequence and Spatial Span tests. More interestingly, our findings suggest that the performance according to different working memory measures might be modulated by the different genotypes of the COMT rs4680 polymorphism. Specifically, fibromyalgia patients carrying the Val/Val genotype (i.e., having high COMT activity leading to higher dopamine degradation) exhibited significantly worse performance in terms of the span of SST backward, SST backward score, SST total score and Working Memory Index of the WMS-III. To the best of our knowledge, this is the first study that establishes a relationship between COMT genotype and working memory dysfunction in fibromyalgia.

As indicated in the Results section, our data have confirmed the presence of clear working memory dysfunction in fibromyalgia as reflected by the low performance according to the different neuropsychological measures (LNST and SST). Although there is some controversy about the nature and extent of the cognitive impairment in fibromyalgia [84–87], a wide group of studies using varied methodologies—such as neuropsychological tests [55,57,59,63,88,89], brain electrophysiological response assessments [54,58] and neuroimaging techniques [90–92]—has evidenced that cognitive functioning differs between fibromyalgia patients and healthy controls. In this sense, the available data suggest that cognitive impairment in fibromyalgia could be more evident when cognitive demands are elevated, as occurs in working memory tasks, where patients have to deal with situations that involve stimulus competition or require the allocation of cognitive resources to process distinct kinds of information at the same time [53,92,93].

What is more interesting regarding the current findings is the potential role of the COMT gene as a factor contributing to the cognitive impairment in fibromyalgia. Remarkably, our data have indicated that those patients carrying the Val/Val genotype of COMT exhibited significantly worse outcomes in terms of the span of SST backward, SST backward score, SST total score and the WMI than the HC participants carrying the same COMT genotype. Furthermore, we observed that homozygous valine fibromyalgia patients performed significantly lower in terms of the SST backward and SST total score than heterozygous patients. Finally, contrary to our expectations, the Met/Met genotype (i.e., that with low enzyme activity) was not associated with an improvement in working memory tasks in fibromyalgia. Although there is a lack of previous studies linking these genetic factors with cognitive dysfunction in fibromyalgia, the relationship between the COMT rs4680 polymorphism and working memory functioning has been consistently reported in healthy volunteers [28,30,31,34,94] and other pathologies characterized by working memory impairments such as schizophrenia or posttraumatic stress disorder [36–39]. It has been demonstrated that Val/Val carriers scored systematically lower than individuals carrying other genotypes on various working memory tasks. These chronic diseases have been characterized by brain activity abnormalities in prefrontal cortex (PFC) functioning while patients were involved in working memory tasks [95–97]. This scientific evidence is in accordance

with the results derived from a growing body of investigations indicating that the PFC is a key brain region involved in the working memory impairments in fibromyalgia [90–92,98,99]. In this regard, Luerding and colleagues [90] have reported, using voxel-based morphometry, that fibromyalgia patients with lower grey matter volume in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) had poorer performance in the Corsi Block-Tapping Test, confirming the crucial role of prefrontal brain regions for this working memory dysfunction. Furthermore, the variation in the dopamine levels in the PFC seems to be related to the variable neural response of this brain region during the performance of working memory tasks [33,36,100]. It has been suggested that the different COMT enzymatic activity seems to modulate the amount of available dopamine, exerting an effect, in turn, on the interindividual variability in cognition [101]. In this vein, a high enzymatic activity of COMT, as occurs in the Val/Val genotype carriers [26], would lead to diminished levels of dopamine at the synapse and less activity in postsynaptic receptors. Consequently, whereas this extracellular reduction in dopamine availability would be related to a worsening of working memory processes, the lower activity of the COMT enzyme (i.e., the Met/Met genotype) seems to contribute to the augmentation of dopamine levels at the synapse and, in turn, to higher working memory efficiency [6]. Thus, it has been proposed that the increase in extracellular dopamine could improve cognitive symptoms in fibromyalgia [102], due to the involvement of the dopaminergic system in cognitive impairment in this chronic pain syndrome [103]. Nevertheless, it is important to note that the optimal execution in working memory tasks would require intermediate dopamine levels (very high or low levels of dopamine would have negative effects on working memory performance) [7], since the relationship between working memory and dopamine availability seems to follow an inverted-U shape [6,104]. This prior evidence could help us to shed light on some of the unexpected results obtained here, such as those shown by patients carrying the Met/Met COMT genotype who did not reach the highest working memory performance. It leads us to conjecture that patients in this subgroup could potentially have very high levels of dopamine, which might disadvantage them for obtaining better performance in working memory tests. Although these data should be confirmed in future studies, our results suggest that the enzymatic activity of COMT might modulate the cognitive performance of fibromyalgia patients, mainly in spatial working memory tasks.

The relationship between dopamine availability and working memory dysfunction in fibromyalgia deserves further consideration. The effects of enzymatic COMT activity on the cognitive performance in patients with fibromyalgia were observed mainly in those neuropsychological measures involving visuo-spatial working memory capabilities (i.e., the span of SST backward, SST backward score and SST total score) but not in those assessing verbal working memory processes (i.e., the span of LNST and LNST score). The question that now arises is why that effect was not homogeneously reflected across the whole set of applied working memory tests. The answer to this question may admit two complementary but non-exclusive explanations. Firstly, both the difficulty and the cognitive load conveyed by a given task are relevant factors for detecting impairments in working memory functioning [92,105–107]. In this sense, the cognitive load generated by the two different working memory tests used here, the LNST and SST, seems to be different. It has been consistently reported that verbal and spatial working memory tasks can be separable for involving different sets of resources [108–110]. With respect to this, some studies have indicated that maintenance sub-processes might produce a similar cognitive load in both verbal and spatial working memory tasks, but updating sub-processes (which implies adding or removing representations in working memory (see [111])) could be qualitatively different in both tasks [112]. These authors argued that the irrelevant items included in a verbal working memory updating sequence caused higher proactive interference than those included in spatial working memory, as the semantic content of verbal tasks can create more durable representations in working memory than spatial stimuli. On the other hand, certain spatial tasks, such as the Spatial Span Test, require not only the implementation of working memory sub-processes (i.e., updating, encoding or maintenance) but also the coordination of motor planning processes and integration of spatial information [113]. This integration is not needed in verbal working memory tasks. Secondly,

it has been reported that the neural circuit that connects the PFC and the hippocampus is a crucial pathway in spatial working memory tasks and this circuit could be modulated by cortical dopaminergic neurotransmission [113]. In this line, scientific evidence from brain imaging studies has demonstrated that carriers of the Val/Val genotype had lower “connection strength” between the hippocampus and the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) while subjects performed a visual memory task [23]. On the other hand, primate studies have shown an increase in extracellular dopamine levels in the DLPFC during the performance of tasks that require the implementation of processes related to working memory, mainly in spatial tasks [114,115]. All this experimental evidence seems to confirm the importance of dopamine levels in the fronto-temporal network during cognitive processing [116], which could be proposed as a tentative explanation for the cognitive dysfunction shown by fibromyalgia patients in spatial, but not in verbal, working memory tests.

Finally, as the analysis carried out in the study showed, the influence of the COMT genotypes on the neuropsychological outcomes was independent of clinical symptoms (i.e., pain, depression and anxiety). Although some authors have found an influence of clinical outcomes on cognitive performance in fibromyalgia [84,86,117], others have failed to find this relationship [56,105,118–120]. Therefore, there is still some debate on this issue. Some authors have explained that clinical symptoms, especially pain, are not the origin of cognitive problems in fibromyalgia syndrome but are concomitant to these [119]. Although these symptoms (depression or anxiety) may contribute somewhat to cognitive dysfunction in fibromyalgia, they cannot explain all the deterioration that patients show in different cognitive domains [105]. This author has argued that even more research is needed to explore the role of clinical symptoms in cognition, as well as to provide more information about the combined effects of fibromyalgia with clinical symptoms on cognitive function.

Some limitations related to other potential influences should be taken into account for the interpretation of the current findings. Firstly, although the sample size was sufficient to obtain high statistical power, future studies should confirm these conclusions using larger samples. Secondly, the effects of dopamine on working memory are paradoxical [13,121], with opposite effects observed in similar studies. For this reason, the results derived from this study should be taken with caution since it has been observed that the relationship between the COMT genotypes and working memory not only depends on dopamine degradation but also on other genes related to dopamine transporters [29] or dopamine receptors [8,9,11,12,20]. These genes have been considered relevant for the modulation of dopamine transmission within deeper neural structures involved in working memory processing, such as the striatum or the PFC [1,122]. On the other hand, although the single SNP analysis has provided abundant evidence regarding the role of the COMT gene in working memory functioning, the use of a haplotype-based approach could complement this analysis due to its better sensitivity in representing the subjects’ availability of dopamine. Finally, although drug consumption affecting cognition was statistically controlled to neutralise its influence, future research only including fibromyalgia patients who are free of medication is recommended.

5. Conclusions

In summary, our data are the first to establish a role of COMT, a gene involved in the availability of dopamine, on working memory dysfunction in fibromyalgia patients. Specific genotypic variations of the COMT gene (i.e., Val/Val allele carriers) might contribute to diminished cognitive performance in fibromyalgia, mainly in visuo-spatial working memory tasks. These promising data could help to better characterize and detect working memory dysfunction in the more cognitively impaired patients and contribute to the design of more adjusted cognitive treatments for these chronic pain patients. Nevertheless, future studies should be done using a COMT haplotype-based approach to explore its influence on the working memory impairment in fibromyalgia in more depth, not only by means of neuropsychological assessments but also focusing on the neural indices underlying this cognitive dysfunction.

Author Contributions: Conceptualization, D.F., F.G.-E. and F.M.; data curation, D.F., F.G.-E., I.P., P.B., R.F.-M., A.C., M.E.D.L., G.D.-G. and F.M.; formal analysis, D.F., F.G.-E. and F.M.; funding acquisition, F.M.; investigation, D.F., F.G.-E., I.P., P.B., R.F.-M., A.C., M.E.D.L. and F.M.; methodology, D.F., F.G.-E., P.B., R.F.-M. and F.M.; project administration, F.M.; resources, F.G.-E., G.D.-G. and F.M.; software, D.F. and F.G.-E.; supervision, F.G.-E., I.P., P.B., G.D.-G. and F.M.; validation, D.F., F.G.-E., I.P., P.B., R.F.-M., A.C., M.E.D.L., G.D.-G. and F.M.; visualization, D.F.; writing—original draft, D.F., F.G.-E. and F.M.; writing—review and editing, D.F., F.G.-E., I.P., P.B., R.F.-M., A.C., M.E.D.L., G.D.-G. and F.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by grants PSI2017-85241-R from the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) of Spain, EMO-CM S2015/HUM-3327, PEJD-2017-PRE/SOC-3501 and SAPIENTIA-CM H2019/HUM-5705 of the Comunidad de Madrid.

Acknowledgments: We also want to thank the Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Association (AFINSYFACRO) and the Fibromyalgia Association of Pinto (AFAP) for their involvement in this study. We thank Beatriz Santamaría Hernández for technical support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zhang, Y.; Bertolino, A.; Fazio, L.; Blasi, G.; Rampino, A.; Romano, R.; Lee, M.-L.T.; Xiao, T.; Papp, A.; Wang, D.; et al. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20552–20557. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Sambataro, F.; Reed, J.D.; Murty, V.P.; Das, S.; Tan, H.Y.; Callicott, J.H.; Weinberger, D.R.; Mattay, V.S. Catechol-O-Methyltransferase Valine158Methionine Polymorphism Modulates Brain Networks Underlying Working Memory Across Adulthood. *Biol. Psychiatry* **2009**, *66*, 540–548. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cassidy, C.M.; Van Snellenberg, J.X.; Benavides, C.; Slifstein, M.; Wang, Z.; Moore, H.; Abi-Dargham, A.; Horga, G. Dynamic Connectivity between Brain Networks Supports Working Memory: Relationships to Dopamine Release and Schizophrenia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2016**, *36*, 4377–4388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kellendonk, C.; Simpson, E.H.; Polan, H.J.; Malleret, G.; Vronskaya, S.; Winiger, V.; Moore, H.; Kandel, E.R. Transient and Selective Overexpression of Dopamine D2 Receptors in the Striatum Causes Persistent Abnormalities in Prefrontal Cortex Functioning. *Neuron* **2006**, *49*, 603–615. [[CrossRef](#)]
5. Cools, R.; D'Esposito, M. Dopaminergic Modulation of Flexible Cognitive Control in Humans. In *Dopamine Handbook*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2009; pp. 249–260.
6. Cools, R.; D'Esposito, M. Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biol. Psychiatry* **2011**, *69*, e113–e125. [[CrossRef](#)]
7. D'Esposito, M.; Postle, B.R. The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annu. Rev. Psychol.* **2015**, *66*, 115–142. [[CrossRef](#)]
8. Gelao, B.; Fazio, L.; Selvaggi, P.; Di Giorgio, A.; Taurisano, P.; Quarto, T.; Romano, R.; Porcelli, A.; Mancini, M.; Masellis, R.; et al. DRD2 genotype predicts prefrontal activity during working memory after stimulation of D2 receptors with bromocriptine. *Psychopharmacology* **2014**, *231*, 2361–2370. [[CrossRef](#)]
9. Gosso, M.F.; Geus, E.J.C.D.; Polderman, T.J.C.; Boomsma, D.I.; Heutink, P.; Posthuma, D. Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: Evidence of positive heterosis and gene–gene interaction on working memory functioning. *Eur. J. Hum. Genet.* **2008**, *16*, 1075–1082. [[CrossRef](#)]
10. Brozoski, T.J.; Brown, R.M.; Rosvold, H.E.; Goldman, P.S. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* **1979**, *205*, 929–932. [[CrossRef](#)]
11. Naef, M.; Müller, U.; Linssen, A.; Clark, L.; Robbins, T.W.; Eisenegger, C. Effects of dopamine D2/D3 receptor antagonism on human planning and spatial working memory. *Transl. Psychiatry* **2017**, *7*, e1107. [[CrossRef](#)]
12. Sawaguchi, T.; Goldman-Rakic, P.S. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science* **1991**, *251*, 947–950. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kimberg, D.; D'Esposito, M. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia* **2003**, *41*, 1020–1027. [[CrossRef](#)]
14. Mehta, M.A.; Swainson, R.; Ogilvie, A.D.; Sahakian, B.; Robbins, T.W. Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D2 agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology* **2001**, *159*, 10–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Kimberg, D.; D'Esposito, M.; Farah, M. Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport* **1997**, *8*, 3581–3585. [\[CrossRef\]](#)
16. Luciana, M.; Collins, P.F. Dopaminergic Modulation of Working Memory for Spatial but Not Object Cues in Normal Humans. *J. Cogn. Neurosci.* **1997**, *9*, 330–347. [\[CrossRef\]](#)
17. Müller, U.; von Cramon, D.Y.; Pollmann, S. D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J. Neurosci.* **1998**, *18*, 2720–2728. [\[CrossRef\]](#)
18. Lee, Y.H.; Kim, J.-H.; Song, G.G. Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: A meta-analysis. *Rheumatol. Int.* **2015**, *35*, 159–166. [\[CrossRef\]](#)
19. Park, D.J.; Kim, S.H.; Nah, S.S.; Lee, J.H.; Kim, S.K.; Lee, Y.A.; Hong, S.J.; Kim, H.S.; Lee, H.S.; Kim, H.A.; et al. Association between catechol-O-methyl transferase gene polymorphisms and fibromyalgia in a Korean population: A case-control study. *Eur. J. Pain* **2016**, *20*, 1131–1139. [\[CrossRef\]](#)
20. Markett, S.A.; Montag, C.; Reuter, M. The association between dopamine DRD2 polymorphisms and working memory capacity is modulated by a functional polymorphism on the nicotinic receptor gene CHRNA4. *J. Cogn. Neurosci.* **2010**, *22*, 1944–1954. [\[CrossRef\]](#)
21. Durstewitz, D.; Seamans, J.K. The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **2008**, *64*, 739–749. [\[CrossRef\]](#)
22. Bannon, M.; Roth, R. Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacol. Rev.* **1983**, *35*, 53–68. [\[PubMed\]](#)
23. Bertolino, A.; Rubino, V.; Sambataro, F.; Blasi, G.; Latorre, V.; Fazio, L.; Caforio, G.; Petruzzella, V.; Kolachana, B.; Hariri, A.; et al. Prefrontal-Hippocampal Coupling During Memory Processing Is Modulated by COMT Val158Met Genotype. *Biol. Psychiatry* **2006**, *60*, 1250–1258. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Smolka, M.N.; Schumann, G.; Wrase, J.; Grüsser, S.M.; Flor, H.; Mann, K.; Braus, D.F.; Goldman, D.; Büchel, C.; Heinz, A. Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 836–842. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. García-Fructuoso, F.J.; Lao-Villadóniga, J.I.; Beyer, K.; Santos, C. Relación entre genotipos del gen catecol O-metiltransferasa y la gravedad de la fibromialgia. *Reumatol. Clin.* **2006**, *2*, 168–172. [\[CrossRef\]](#)
26. Nagel, I.E.; Chicherio, C.; Li, S.-C.; von Oertzen, T.; Sander, T.; Villringer, A.; Heekeren, H.R.; Bäckman, L.; Lindenberger, U. Human aging magnifies genetic effects on executive functioning and working memory. *Front. Hum. Neurosci.* **2008**, *2*, 1–8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Chen, J.; Lipska, B.K.; Halim, N.; Ma, Q.D.; Matsumoto, M.; Melhem, S.; Kolachana, B.S.; Hyde, T.M.; Herman, M.M.; Apud, J.; et al. Functional Analysis of Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, Protein, and Enzyme Activity in Postmortem Human Brain. *Am. J. Hum. Genet.* **2004**, *75*, 807–821. [\[CrossRef\]](#)
28. Bruder, G.E.; Keilp, J.G.; Xu, H.; Shikhman, M.; Schori, E.; Gorman, J.M.; Gilliam, T.C. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Genotypes and Working Memory: Associations with Differing Cognitive Operations. *Biol. Psychiatry* **2005**, *58*, 901–907. [\[CrossRef\]](#)
29. Bertolino, A.; Blasi, G.; Latorre, V.; Rubino, V.; Rampino, A.; Sinibaldi, L.; Caforio, G.; Petruzzella, V.; Pizzuti, A.; Weinberger, D.R.; et al. Additive Effects of Genetic Variation in Dopamine Regulating Genes on Working Memory Cortical Activity in Human Brain. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 3918–3922. [\[CrossRef\]](#)
30. Aguilera, M.; Barrantes-Vidal, N.; Arias, B.; Moya, J.; Villa, H.; Ibáñez, M.I.; Ruipérez, M.A.; Ortet, G.; Fañanás, L. Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* **2008**, *147B*, 898–902. [\[CrossRef\]](#)
31. de Frias, C.M.; Annerbrink, K.; Westberg, L.; Eriksson, E.; Adolfsson, R.; Nilsson, L.-G. Catechol O-Methyltransferase Val 158 Met Polymorphism Is Associated with Cognitive Performance in Nondemented Adults. *J. Cogn. Neurosci.* **2005**, *17*, 1018–1025. [\[CrossRef\]](#)
32. Meyer-Lindenberg, A.; Nichols, T.; Callicott, J.H.; Ding, J.; Kolachana, B.; Buckholtz, J.; Mattay, V.S.; Egan, M.; Weinberger, D.R. Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Mol. Psychiatry* **2006**, *11*, 867–877. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Mattay, V.S.; Goldberg, T.E.; Fera, F.; Hariri, A.R.; Tessitore, A.; Egan, M.F.; Kolachana, B.; Callicott, J.H.; Weinberger, D.R. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 6186–6191. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

34. Goldberg, T.E.; Egan, M.F.; Gscheidle, T.; Coppola, R.; Weickert, T.; Kolachana, B.S.; Goldman, D.; Weinberger, D.R. Executive Subprocesses in Working Memory. *Arch. Gen. Psychiatry* **2003**, *60*, 889–896. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Malhotra, A.K.; Kestler, L.J.; Mazzanti, C.; Bates, J.A.; Goldberg, T.; Goldman, D. A Functional Polymorphism in the COMT Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *Am. J. Psychiatry* **2002**, *159*, 652–654. [\[CrossRef\]](#)
36. Egan, M.F.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Callicott, J.H.; Mazzanti, C.M.; Straub, R.E.; Goldman, D.; Weinberger, D.R. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 6917–6922. [\[CrossRef\]](#)
37. Matsuzaka, C.T.; Christofolini, D.; Ota, V.K.; Gadelha, A.; Berberian, A.A.; Noto, C.; Mazzotti, D.R.; Spindola, L.M.; Moretti, P.N.; Smith, M.A.C.; et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **2017**, *39*, 302–308. [\[CrossRef\]](#)
38. Mestrovic, A.H.; Tudor, L.; Nikolac Perkovic, M.; Nedic Erjavec, G.; Kovacic Petrovic, Z.; Svob Strac, D.; Konjevod, M.; Pivac, N. Significant association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158/108Met polymorphism and cognitive function in veterans with PTSD. *Neurosci. Lett.* **2018**, *666*, 38–43. [\[CrossRef\]](#)
39. Diaz-Asper, C.M.; Goldberg, T.E.; Kolachana, B.S.; Straub, R.E.; Egan, M.F.; Weinberger, D.R. Genetic Variation in Catechol-O-Methyltransferase: Effects on Working Memory in Schizophrenic Patients, Their Siblings, and Healthy Controls. *Biol. Psychiatry* **2008**, *63*, 72–79. [\[CrossRef\]](#)
40. Tunbridge, E.M.; Harrison, P.J.; Weinberger, D.R. Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val158Met and Beyond. *Biol. Psychiatry* **2006**, *60*, 141–151. [\[CrossRef\]](#)
41. Barbosa, F.R.; Matsuda, J.B.; Mazucato, M.; de Castro França, S.; Zingaretti, S.M.; da Silva, L.M.; Martinez-Rossi, N.M.; Júnior, M.F.; Marins, M.; Fachin, A.L. Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol. Int.* **2012**, *32*, 427–430. [\[CrossRef\]](#)
42. Cohen, H.; Neumann, L.; Glazer, Y.; Ebstein, R.P.; Buskila, D. The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val158met and fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2009**, *27*, S51–S56. [\[PubMed\]](#)
43. Martínez-Jauand, M.; Sitges, C.; Rodríguez, V.; Picornell, A.; Ramon, M.; Buskila, D.; Montoya, P. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur. J. Pain* **2013**, *17*, 16–27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Fernández-De-Las-Peñas, C.; Ambite-Quesada, S.; Gil-Crujera, A.; Cigarán-Méndez, M.; Peñacoba-Puente, C. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences anxiety, depression, and disability, but not pressure pain sensitivity, in women with fibromyalgia syndrome. *J. Pain* **2012**, *13*, 1068–1074. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Desmeules, J.; Chabert, J.; Rebsamen, M.; Rapiti, E.; Piguët, V.; Besson, M.; Dayer, P.; Cedraschi, C. Central Pain Sensitization, COMT Val158Met Polymorphism, and Emotional Factors in Fibromyalgia. *J. Pain* **2014**, *15*, 129–135. [\[CrossRef\]](#)
46. Kravitz, H.M.; Katz, R.S. Fibrofog and fibromyalgia: A narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol. Int.* **2015**, *35*, 1115–1125. [\[CrossRef\]](#)
47. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.A.; Goldenberg, D.L.; Katz, R.S.; Mease, P.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B.; Yunus, M.B. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res.* **2010**, *62*, 600–610. [\[CrossRef\]](#)
48. Wolfe, F.; Clauw, D.; Fitzcharles, M.A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 319–329. [\[CrossRef\]](#)
49. Arnold, L.M.; Crofford, L.J.; Mease, P.J.; Burgess, S.M.; Palmer, S.C.; Abetz, L.; Martin, S.A. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ. Couns.* **2008**, *73*, 114–120. [\[CrossRef\]](#)
50. Borg, C.; Emond, F.C.; Colson, D.; Laurent, B.; Michael, G.A. Attentional focus on subjective interoceptive experience in patients with fibromyalgia. *Brain Cogn.* **2015**, *101*, 35–43. [\[CrossRef\]](#)
51. González, J.L.; Mercado, F.; Barjola, P.; Carretero, I.; López-López, A.; Bullones, M.A.; Fernández-Sánchez, M.; Alonso, M. Generalized hypervigilance in fibromyalgia patients: An experimental analysis with the emotional Stroop paradigm. *J. Psychosom. Res.* **2010**, *69*, 279–287. [\[CrossRef\]](#)

52. Carrillo de la Peña, M.T.; Vallet, M.; Pérez, M.I.I.; Gómez-Perretta, C. Intensity Dependence of Auditory-Evoked Cortical Potentials in Fibromyalgia Patients: A Test of the Generalized Hypervigilance Hypothesis. *J. Pain* **2006**, *7*, 480–487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Leavitt, F.; Katz, R.S. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **2006**, *33*, 127–132. [[PubMed](#)]
54. Mercado, F.; González, J.L.; Barjola, P.; Fernández-Sánchez, M.; López-López, A.; Alonso, M.; Gómez-Esquer, F. Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: Emotional intrusion of symptom-related words. *Int. J. Psychophysiol.* **2013**, *88*, 182–192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Kim, S.-H.; Kim, S.-H.; Kim, S.-K.; Nam, E.J.; Han, S.W.; Lee, S.J. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* **2012**, *32*, 1135–1142. [[CrossRef](#)]
56. Verdejo-García, A.; López-Torrecillas, F.; Calandre, E.P.; Delgado-Rodríguez, A.; Bechara, A. Executive Function and Decision-Making in Women with Fibromyalgia. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2009**, *24*, 113–122. [[CrossRef](#)]
57. Walteros, C.; Sánchez-Navarro, J.P.; Muñoz, M.A.; Martínez-Selva, J.M.; Chialvo, D.; Montoya, P. Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *J. Psychosom. Res.* **2011**, *70*, 294–301. [[CrossRef](#)]
58. Samartin-Veiga, N.; González-Villar, A.J.; Carrillo-de-la-Peña, M.T. Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage Clin.* **2019**, *23*, 101817. [[CrossRef](#)]
59. Di Tella, M.; Castelli, L.; Colonna, F.; Fusaro, E.; Torta, R.; Ardito, R.B.; Adenzato, M. Theory of mind and emotional functioning in Fibromyalgia syndrome: An investigation of the relationship between social cognition and executive function. *PLoS ONE* **2015**, *10*, 1–16. [[CrossRef](#)]
60. Akdoğan, S.; Ayhan, F.F.; Yildirim, Ş.; Borman, P. Impact of fatigue on cognitive functioning among premenopausal women with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis: The controlled study. *J. Musculoskelet. Pain* **2013**, *21*, 135–146. [[CrossRef](#)]
61. Bertolucci, P.H.F.; Oliveira, F.F. Cognitive Impairment in Fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep.* **2013**, *17*, 344. [[CrossRef](#)]
62. Gelonch, O.; Garolera, M.; Valls, J.; Rosselló, L.; Pifarré, J. Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2017**, *39*, 1013–1025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Tesio, V.; Torta, D.M.E.; Colonna, F.; Leombruni, P.; Ghiggia, A.; Fusaro, E.; Geminiani, G.C.; Torta, R.; Castelli, L. Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence. *Arthritis Care Res.* **2015**, *67*, 143–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Wood, P.B.; Glabus, M.F.; Simpson, R.; Patterson, J.C. Changes in Gray Matter Density in Fibromyalgia: Correlation With Dopamine Metabolism. *J. Pain* **2009**, *10*, 609–618. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Owen, A.M.; McMillan, K.M.; Laird, A.R.; Bullmore, E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* **2005**, *25*, 46–59. [[CrossRef](#)]
66. Bush, G.; Luu, P.; Posner, M.I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* **2000**, *4*, 215–222. [[CrossRef](#)]
67. Albrecht, D.S.; MacKie, P.J.; Kareken, D.A.; Hutchins, G.D.; Chumin, E.J.; Christian, B.T.; Yoder, K.K. Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging Behav.* **2016**, *10*, 829–839. [[CrossRef](#)]
68. Faul, F.; Erdfelder, E.; Lang, A.-G.; Buchner, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* **2007**, *39*, 175–191. [[CrossRef](#)]
69. Spielberger, C.D.; Gorsuch, R.L.; Lushene, R. *Manual del Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI)*; TEA Ediciones: Madrid, Spain, 1982.
70. Sanz, J.; Perdigón, A.L.; Vázquez, C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2 Propiedades psicométricas en población general. *Clin. y Salud* **2003**, *14*, 249–280.
71. Rivera, J.; González, T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2004**, *22*, 554–560.
72. Wechsler, D. *WMS-III: Escala de memoria de Wechsler-III*; TEA: Madrid, Spain, 2004.
73. Iverson, G.L. Interpreting change on the WAIS-III/WMS-III in clinical samples. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2001**, *16*, 183–191. [[CrossRef](#)]
74. Tirapu-Ustárroz, J.; Muñoz-Céspedes, J.M.; Pelegrín-Valero, C.; Albéniz-Ferreras, A. Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Rev. Neurol.* **2005**, *41*, 177–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

75. Corsi, P.M. Human memory and the medial temporal region of the brain. *Diss. Abstr. Int.* **1973**, *34*, 891.
76. Manglam, M.K.; Ram, D.; Praharaj, S.K.; Sarkhel, S. Working memory in schizophrenia. *Ger. J. Psychiatry* **2010**, *13*, 116–120. [\[CrossRef\]](#)
77. Barrantes-Vidal, N.; Aguilera, M.; Campanera, S.; Fatjó-Vilas, M.; Guitart, M.; Miret, S.; Valero, S.; Fañanás, L. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* **2007**, *95*, 70–75. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
78. Mammarella, I.C.; Cornoldi, C. Sequence and space: The critical role of a backward spatial span in the working memory deficit of visuospatial learning disabled children. *Cogn. Neuropsychol.* **2005**, *22*, 1055–1068. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
79. Shannon, C.; Douse, K.; McCusker, C.; Feeney, L.; Barrett, S.; Mulholland, C. The association between childhood trauma and memory functioning in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 531–537. [\[CrossRef\]](#)
80. Gold, J.M. Auditory Working Memory and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **1997**, *54*, 159–165. [\[CrossRef\]](#)
81. DeCarlo, L.T. On the meaning and use of kurtosis. *Psychol. Methods* **1997**, *2*, 292–307. [\[CrossRef\]](#)
82. Ryu, E. Effects of skewness and kurtosis on normal-theory based maximum likelihood test statistic in multilevel structural equation modeling. *Behav. Res. Methods* **2011**, *43*, 1066–1074. [\[CrossRef\]](#)
83. Pariente, A.; de Gage, S.B.; Moore, N.; Bégaud, B. The Benzodiazepine–Dementia Disorders Link: Current State of Knowledge. *CNS Drugs* **2016**, *30*, 1–7. [\[CrossRef\]](#)
84. Pidal-Miranda, M.; González-Villar, A.J.; Carrillo-de-la-Peña, M.T.; Andrade, E.; Rodríguez-Salgado, D. Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ* **2018**, *2018*, e5907. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
85. Veldhuijzen, D.S.; Sondaal, S.F.V.; Oosterman, J.M. Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *J. Pain* **2012**, *13*, 507–515. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
86. Suhr, J.A. Neuropsychological impairment in fibromyalgia: Relation to depression, fatigue, and pain. *J. Psychosom. Res.* **2003**, *55*, 321–329. [\[CrossRef\]](#)
87. Shmygalev, S.; Dagtekin, O.; Gerbershagen, H.J.; Marcus, H.; Jübner, M.; Sabatowski, R.; Petzke, F. Assessing Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain Ther.* **2014**, *3*, 85–101. [\[CrossRef\]](#)
88. Landrø, N.I.; Stiles, T.C.; Sletvold, H. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *J. Psychosom. Res.* **1997**, *42*, 297–306. [\[CrossRef\]](#)
89. Roldán-Tapia, L.; Cánovas-López, R.; Cimadevilla, J.; Valverde, M. Cognition and Perception Deficits in Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis. *Reumatol. Clínica (English Ed.)* **2007**, *3*, 101–109. [\[CrossRef\]](#)
90. Luerding, R.; Weigand, T.; Bogdahn, U.; Schmidt-Wilcke, T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: Structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* **2008**, *131*, 3222–3231. [\[CrossRef\]](#)
91. Seo, J.; Kim, S.-H.; Kim, Y.-T.; Song, H.; Lee, J.; Kim, S.-H.; Han, S.W.; Nam, E.J.; Kim, S.-K.; Lee, H.J.; et al. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e37808. [\[CrossRef\]](#)
92. Glass, J.M.; Williams, D.A.; Fernandez-Sanchez, M.L.; Kairys, A.; Barjola, P.; Heitzeg, M.M.; Clauw, D.J.; Schmidt-Wilcke, T. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: Different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J. Pain* **2011**, *12*, 1219–1229. [\[CrossRef\]](#)
93. Leavitt, F.; Katz, R.S. Speed of mental operations in fibromyalgia a selective naming speed deficit. *J. Clin. Rheumatol.* **2008**, *14*, 214–218. [\[CrossRef\]](#)
94. Dumontheil, I.; Roggeman, C.; Ziermans, T.; Peyrard-Janvid, M.; Matsson, H.; Kere, J.; Klingberg, T. Influence of the COMT Genotype on Working Memory and Brain Activity Changes During Development. *Biol. Psychiatry* **2011**, *70*, 222–229. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
95. Manoach, D.S.; Gollub, R.L.; Benson, E.S.; Searl, M.M.; Goff, D.C.; Halpern, E.; Saper, C.B.; Rauch, S.L. Schizophrenia subjects show fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during a working memory task. *Biol. Psychiatry* **2000**, *48*, 99–109. [\[CrossRef\]](#)
96. Morey, R.A.; Dolcos, F.; Petty, C.M.; Cooper, D.A.; Hayes, J.P.; LaBar, K.S.; McCarthy, G. The role of trauma-related distractors on neural systems for working memory and emotion processing in posttraumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.* **2009**, *43*, 809–817. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
97. Chari, S.; Minzenberg, M.J.; Solomon, M.; Ragland, J.D.; Nguyen, Q.; Carter, C.S.; Yoon, J.H. Impaired prefrontal functional connectivity associated with working memory task performance and

- disorganization despite intact activations in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2019**, *287*, 10–18. [[CrossRef](#)]
98. Schmidt-Wilcke, T.; Luerding, R.; Weigand, T.; Jürgens, T.; Schuierer, G.; Leinisch, E.; Bogdahn, U. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia—A voxel-based morphometry study. *Pain* **2007**, *132*, S109–S116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 99. Schmidt-Wilcke, T.; Kairys, A.; Ichesco, E.; Fernandez-Sanchez, M.L.; Barjola, P.; Heitzeg, M.; Harris, R.E.; Clauw, D.J.; Glass, J.; Williams, D.A. Changes in Clinical Pain in Fibromyalgia Patients Correlate with Changes in Brain Activation in the Cingulate Cortex in a Response Inhibition Task. *Pain Med.* **2014**, *15*, 1346–1358. [[CrossRef](#)]
 100. De Frias, C.M.; Marklund, P.; Eriksson, E.; Larsson, A.; Öman, L.; Annerbrink, K.; Bäckman, L.; Nilsson, L.G.; Nyberg, L. Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *J. Cogn. Neurosci.* **2010**, *22*, 1614–1622. [[CrossRef](#)]
 101. Savitz, J.; Solms, M.; Ramesar, R. The molecular genetics of cognition: Dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav.* **2006**, *5*, 311–328. [[CrossRef](#)]
 102. Stahl, S.M. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2009**, *24*, S11–S17. [[CrossRef](#)]
 103. Ceko, M.; Bushnell, M.C.; Gracely, R.H. Neurobiology Underlying Fibromyalgia Symptoms. *Pain Res. Treat.* **2012**, *2012*, 1–8. [[CrossRef](#)]
 104. Cools, R.; Robbins, T.W. Chemistry of the adaptive mind. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **2004**, *362*, 2871–2888. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 105. Glass, J.M. Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **2009**, *35*, 299–311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 106. Covey, T.J.; Shucard, J.L.; Shucard, D.W. Event-related brain potential indices of cognitive function and brain resource reallocation during working memory in patients with Multiple Sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **2017**, *128*, 604–621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 107. López Zunini, R.A.; Knoefel, F.; Lord, C.; Dzuali, F.; Breau, M.; Sweet, L.; Goubran, R.; Taler, V. Event-related potentials elicited during working memory are altered in mild cognitive impairment. *Int. J. Psychophysiol.* **2016**, *109*, 1–8. [[CrossRef](#)]
 108. Shah, P.; Miyake, A. The separability of working memory resources for spatial thinking and language processing: An individual differences approach. *J. Exp. Psychol. Gen.* **1996**, *125*, 4–27. [[CrossRef](#)]
 109. Jonides, J.; Reuter-Lorenz, P.A.; Smith, E.E.; Awh, E.; Barnes, L.L.; Drain, M.; Glass, J.; Lauber, E.J.; Patalano, A.L.; Schumacher, E.H. Verbal and Spatial Working Memory In Humans. *Psychol. Learn. Motiv. Adv. Res. Theory* **1996**, *35*, 43–88. [[CrossRef](#)]
 110. Handley, S.J.; Capon, A.; Copp, C.; Harper, C. Conditional reasoning and the Tower of Hanoi: The role of spatial and verbal working memory. *Br. J. Psychol.* **2002**, *93*, 501–518. [[CrossRef](#)]
 111. Bell, T.; Trost, Z.; Buelow, M.T.; Clay, O.; Younger, J.; Moore, D.; Crowe, M. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2018**, *40*, 698–714. [[CrossRef](#)]
 112. Watter, S.; Heisz, J.J.; Karle, J.W.; Shedden, J.M.; Kiss, I. Modality-specific control processes in verbal versus spatial working memory. *Brain Res.* **2010**, *1347*, 90–103. [[CrossRef](#)]
 113. Floresco, S.B.; Seamans, J.K.; Phillips, A.G. Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 1880–1890. [[CrossRef](#)]
 114. Kodama, T.; Hikosaka, K.; Watanabe, M. Differential changes in glutamate concentration in the primate prefrontal cortex during spatial delayed alternation and sensory-guided tasks. *Exp. Brain Res.* **2002**, *145*, 133–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 115. Watanabe, M.; Kodama, T.; Hikosaka, K. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J. Neurophysiol.* **1997**, *78*, 2795–2798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 116. Thierry, A.M.; Gioanni, Y.; Dégénétais, E.; Glowinski, J. Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus* **2000**, *10*, 411–419. [[CrossRef](#)]
 117. Galvez-Sánchez, C.M.; Reyes del Paso, G.A.; Duschek, S. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Front. Psychol.* **2018**, *9*, 377. [[CrossRef](#)]

118. Reyes del Paso, G.A.; Pulgar, Á.; Duschek, S.; Garrido, S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *Eur. J. Pain* **2012**, *16*, 421–429. [[CrossRef](#)]
119. Park, D.C.; Glass, J.M.; Minear, M.; Crofford, L.J. Cognitive Function in Fibromyalgia Patients. *Arthritis Rheum.* **2001**, *44*, 2125–2133. [[CrossRef](#)]
120. Munguía-Izquierdo, D.; Legaz-Arrese, A.; Moliner-Urdiales, D.; Reverter-Masía, J. Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: Relation to pain and anxiety. *Psicothema* **2008**, *20*, 427–431.
121. Gibbs, S.E.B.; D'Esposito, M. Individual capacity differences predict working memory performance and prefrontal activity following dopamine receptor stimulation. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* **2005**, *5*, 212–221. [[CrossRef](#)]
122. Bertolino, A.; Taurisano, P.; Pisciotto, N.M.; Blasi, G.; Fazio, L.; Romano, R.; Gelao, B.; Lo Bianco, L.; Lozupone, M.; Di Giorgio, A.; et al. Genetically determined measures of striatal D2 signaling predict prefrontal activity during working memory performance. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e9348. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Tesis doctoral

David Ferrera García

Tesis doctoral