



Universidad de Jaén

Escuela de Doctorado

“Indicadores de neuropatía, cortisol e influencias descendentes antinociceptivas en la explicación de la sensibilización central en fibromialgia”

Autora: Ailyn García Hernández

Directores de la tesis:

Dr. Gustavo A. Reyes del Paso

Dr. Pablo de la Coba González

Departamento: Psicología

Fecha: 1 de abril de 2024

ISBN:
Licencia CC





“A una persona se le puede quitar todo menos una cosa: la última de las libertades humanas: elegir su actitud en cualquier conjunto de circunstancias, elegir su propio camino”.

Victor Frankl

ÍNDICE

Datos Identificativos	1
Autorización	2
Agradecimientos	3
Abreviaturas.....	8
Abbreviations.....	9
Resumen.....	10
Abstract	18
1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. Conceptualización y consideraciones actuales de la fibromialgia.....	25
1.2. Hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos de la fibromialgia.....	28
1.2.1 Alteraciones del sistema nervioso periférico.....	30
1.2.1.2 Neuropatía de las fibras finas.....	31
1.2.2. Alteraciones endocrinas en los mecanismos de respuesta al estrés: eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal (HHCA)	34
1.2.3. Fenómeno de sensibilización central al dolor en fibromialgia.....	38
1.2.3.1. Medidas de autoinforme para el estudio y evaluación de la sensibilización central en fibromialgia: inventario de sensibilización central.....	42
1.2.3.2. Uso de la algometría para el estudio y evaluación de la sensibilización central en fibromialgia.....	43
2. OBJETIVOS.....	48
3. ESTUDIOS	50
3.1. Estudio 1.....	50
3.2. Estudio 2.....	51
3.3. Estudio 3.....	52
3.4. Estudio 4.....	53
3.5. Estudio 5.....	54
4. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS	55
5. CONCLUSIONS	78
6. PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	81
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83
8. ANEXO	121

Datos Identificativos

Ailyn García Hernández

NIE: Y7498386D

Licenciada en Psicología. Universidad de La Habana. Cuba. 2014.

Máster Oficial Universitario en Psicología Positiva. Universidad de Jaén. España. 2020.

Beneficiaria de una ayuda de Formación de Personal Investigador (FPI) otorgada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Referencia: PRE2019-090833. Universidad de Jaén. 2020-2024.

Departamento de Psicología. Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico.

Universidad de Jaén. Paraje Las Lagunillas s/n, Edificio C-5, 23071 Jaén (España).

Autorización

Gustavo A. Reyes del Paso (Director), Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Jaén y,

Pablo de la Coba González (co-Director), Profesor Contratado Doctor de Psicología Evolutiva y de la Educación de la Universidad de Extremadura,

Garantizan que:

La Tesis Doctoral titulada: "*Indicadores de neuropatía, cortisol e influencias descendentes antinociceptivas en la explicación de la sensibilización central en fibromialgia*", realizada por la doctoranda Ailyn García Hernández, ha sido elaborada bajo nuestra dirección y reúne las condiciones de calidad, originalidad y rigor científico necesarias para que se proceda a su defensa pública de acuerdo con la legislación vigente.

Fdo.: Gustavo Adolfo Reyes del Paso

Fdo.: Pablo de la Coba González

Jaén, 1 de abril de 2024

Agradecimientos

Después de un largo camino, como lo es hacer una tesis doctoral, se hace constancia de aquello que ha estado latente durante todo ese período; aquello por lo cual muchas veces se decide iniciar esta travesía académica, sumirse completamente en ella e incluso, en algunas ocasiones, apartarse. Me refiero a las personas y al agradecimiento a estas, a todas las que de un modo u otro forman parte de esa larga cadena de sucesos, coincidencias, decisiones, que hacen que hoy esté escribiendo estas palabras para agradecerles su ser y hacer. No pretendo ser exhaustiva, estoy segura que muchos nombres no quedarán plasmados aquí pero sí en mi memoria y mi actuar consecuente. Como en las operaciones matemáticas de multiplicación, el orden de los factores (en este caso, mis agradecimientos individuales) no altera el producto final, que es reconocer a quienes han dejado su huella en mí.

Comienzo agradeciendo la oportunidad de haber conocido durante toda la recogida de datos a tantas mujeres increíbles. Cuánto aprendizaje de vida les debo. Cuántas historias, sufrimiento, amor, frustraciones, ternura, perseverancia, cuánta entereza hay detrás de la etiqueta “fibromialgia”. Durante las evaluaciones con el algómetro he tocado y manejado las manos de mujeres estoicas, en las que he visto las manos de mi madre, abuela, tías y amigas ya no tan jóvenes; y sin que mi implicación personal interfiriese en las evaluaciones, intenté ofrecer el trato tierno y comprensivo, que desafortunadamente, en su mayoría, echan en falta. Habrá nombres, rostros, abrazos temblorosos y ojos húmedos en las despedidas, que nunca olvidaré. A todas ellas, mi admiración y eterno agradecimiento.

Agradezco a Teresita y a Raúl, por haber formado parte de mi primera familia laboral en Cuba, que poco tardó en convertirse en sustento y apoyo incondicional. Gracias por haberme recibido durante la estancia del doctorado, y hacerme sentir que, aunque pasados los años, sigue habiendo amor hacia mi persona y cuentas pendientes con la Psicología.

Mi tránsito por la UJA en estos años de tesis me ha permitido conocer a personas geniales. Muchas gracias a Carmen María, Carmiñi, por ser la primera persona en extenderme

su mano y su tiempo para orientarme, desde su experiencia, en mi inserción a este nuevo contexto que suponía un reto para mí, a mi llegada en 2019. Aún guardo sus listados de sugerencias y pasos a dar para muchos trámites, que como buena aprendiz he intentado seguir según mis circunstancias. Agradezco haber conocido a personas como Casandra, con su sonrisa y abrazo siempre alegre; a Loida con esa suavidad de carácter y bondad admirable; a Dani por su ímpetu constante y risa inigualable; a Ana, por servirme de ejemplo de que la grandeza de una persona va más allá de la distancia entre suelo y frente, sin dudas una admirable mujer; a Cristina Sampedro, por esa excelente buena vibra que transmite (pero con templanza) que hace que se le extrañe cuando no está por el 017; a Esther López-Zafra e Isabel Carmona, por su profesionalidad a la vez que cercanía auténtica hacia mi persona; a Pilar Iglesias por atender a todas mis dudas sobre gestiones administrativas (que no han sido pocas), siempre con su afabilidad a pesar de estar bien atareada.

Agradezco la oportunidad de haber impartido docencia que, aunque todo un reto, ha sido una experiencia sublime, donde he descubierto algo que me venía ya por herencia materna, y es mi vocación por transmitir el conocimiento y educar. Hay estudiantes que sus nombres y rostros nunca olvidaré, serán recordados con mucho cariño. El que me hayan aceptado, respetado, e incluso reconocido mi labor, ha sido más que reconfortante para mí. El impartir docencia también me ha permitido interactuar con Toni, Puri, Fernando (conserjes del B5). Sentir su afecto y alegría en cada encuentro conmigo se agradece, y más cuando se está en un contexto nuevo donde uno debe re-emprender desde cero en casi todas las esferas de vida y hacerse su propio lugar. Solo lamento que, desde mis inicios en la UJA, las relaciones personales en el devenir de las situaciones de trabajo diarias, se han visto irremediablemente afectadas por la pandemia y sus consecuencias; de ahí mi “aprovechamiento intensivo” en estos últimos tiempos, pues qué es la UJA sino las personas que hay en ella.

Gracias a Gustavo, “el profe”, por apostar por mí desde un inicio. Creo que todos los que le conocemos, coincidimos en admirar su brillantez profesional a la par de una legítima humildad.

Gracias por hacerme sentir desde un principio parte del equipo, por darme la libertad de crear y hacer en la investigación (un poco a mi ritmo), por la confianza en mi proceder (p.ej., permitirme llevar su ordenador y el algómetro hacia el otro lado del Atlántico, a expensas de aduanas caprichosas), siempre bajo su mirada experta, pero nunca con el sentir de un enjuiciamiento autoritario hacia mi persona. Gracias por las horas dedicadas a mi supervisión y la paciencia e implicación en el proceso de creación de cada artículo. Y gracias, sobre todo, por servirme como claro ejemplo de persistencia y amor por un camino tan arduo como lo es la investigación.

Agradezco a mi Team Lagunillas, ese que sin pensarlo cuando lo creamos antes de venirnos a España, se convirtió en la familia que necesitábamos tener por estas tierras lejanas. A Made, ser de bondad y dulzura inigualable; a Víctor, con quien he tenido de las mejores, largas y fructíferas conversaciones; a Ili, mi Amoll, ser de luz y alegría. Gracias a todos por enseñarme que la amistad y el amor puro entre cuatro personas hasta entonces desconocidas, puede ser real y duradero.

Agradezco a la familia jienense que he ido construyendo. Mi tierna y hermosa María Moreno, mi Marimorena, qué dicha encontrar a personas así, que te hagan sentir en casa, y querida. Mis cubana-jienenses Yane y Yeni Laura, porque aún con el poco tiempo de amistad, siempre he sentido esa complicidad recíproca. Mi bien querido Pepe, de estas personas que da gusto y orgullo presentar a mi madre y decirle: este es mi buen amigo. Mi Pedro, a quien podría querer simplemente por transitividad, pero el hogar que siento en cada abrazo suyo hace que mi cariño sea aún más auténtico. Aquí incluyo a la familia linarense que me ha adoptado como una más; qué dicha la mía el formar parte de un familión enorme y variopinto, donde el canto, las lágrimas, el homenaje a los que no están, la unidad y el amor, son su sello identitario: GRACIAS.

Agradezco a mi entrañable familia cubana. Cuánto orgullo siento de tener mis raíces en esa Loma de Las Yeguas, porque la pureza y genuinidad del alma se vuelven más alcanzables y posibles, cuando tienes ejemplos tan nobles como el de mis abuelos Chucho y Olga, el de mi madre Normita y mi padre Amado, y el de toda una familia donde la humildad, la autenticidad en

el ser y hacer, y el amor incondicional, son su sello identitario. Gracias a Marly, Josué y Lilo por dar ese “emotional support” desde la distancia, esa distancia que ojalá algún día se acorte, o mejor, desaparezca.

Agradezco enormemente a Pablo, la persona que ha estado en primera línea de batalla conmigo, y sabe y comprende mejor que nadie todos mis agobios, alegrías, preocupaciones y logros asociados a esta demandante tarea que ha sido la tesis. Su apoyo emocional, académico/profesional y psicológico ha sido y es inconmensurable, solo equiparable con su nobleza y capacidad de amar, que es infinita. Espero poder ser siempre merecedora de su tiempo, porque sin dudas, mi paso por esta vida es mucho más saboreable si es junto a él.

Y me agradezco a mí, por siempre intentar honrar el legado de mis padres, de mi San Diego y mi Cuba; por no dudar en salir y tocar puertas, y hacer por abrirlas, y abrir más. Por tener “tan claras las cosas” a mis cortos treinta y pocos, lo cual me ha permitido sufrir menos y amar más. Espero seguir así.

A Abuelito y Abuelita

A Mami y Papi

A Marly

A Tin

Abreviaturas

ACR (*siglas en inglés*): Colegio Americano de Reumatología

AED: actividad electrodermal

CEP: conductancia electroquímica de la piel

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CSI (*siglas en inglés*): Inventario de Sensibilización Central

DAFNE: densidad anormal de las fibras nerviosas epidérmicas

DELR: dolor evocado lentamente repetido

HHCA: eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical

IMC: índice de masa corporal

FIQR (*siglas en inglés*): Cuestionario Revisado del Impacto de la Fibromialgia

FM: fibromialgia

MCD: modulación condicionada del dolor

modFAS (*siglas en inglés*): Escala Modificada de Evaluación del Estado de la Fibromialgia

MPI (*siglas en inglés*): Inventario Multidimensional del Dolor

MPPI-2 (*siglas en inglés*): Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota-2

NCC: niveles de cortisol en el cabello

NFF: neuropatía de las fibras finas

NPSI: Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático

PLP: potenciación a largo plazo

PSD (*siglas en inglés*): Escala de Distrés Polisintomático

SNA: sistema nervioso autónomo

SNC: sistema nervioso central

STD: sumación temporal del dolor

Abbreviations

ANS: autonomous nervous system

CNS: central nervous system

CPM: conditioned pain modulation

CSI: Central Sensitization Inventory

EDA: electrodermal activity

ESC: electrochemical skin conductance

FM: fibromyalgia

HCC: hair cortisol concentrations

HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal axis

LTP: long-term potentiation

SFN: small fiber neuropathy

SREP: slowly repeated evoked pain

TSP: temporal summation of pain

Resumen

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor músculo-esquelético crónico y generalizado con etiología desconocida y síntomas clave como la fatiga crónica e insomnio, entre otros. Son varias las hipótesis que intentan explicar su compleja fisiopatología, entre las que destacan: 1) la existencia de alteraciones del sistema nervioso periférico, con amplia evidencia de disfunción autonómica y presencia de patologías de las fibras nerviosas finas en parte de las pacientes con FM; 2) alteraciones endocrinas en los mecanismos de respuesta al estrés, específicamente en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical (HHCA); y 3) alteraciones en los sistemas moduladores del dolor, particularmente relacionadas con procesos de sensibilización en el sistema nervioso central (SNC). La investigación en cada hipótesis ha avanzado, aunque aún quedan cuestiones pendientes.

Últimamente se ha propuesto que la neuropatía de las fibras finas (NFF) pueda tener una considerable participación en la compleja sintomatología y en el desarrollo de los procesos de sensibilización central característicos de la FM. La función sudomotora suele estar alterada en la NFF, y se ha observado reducida en pacientes con FM. Los niveles tónicos de actividad electrodermal (AED), evaluados a través de los cambios en la conductancia eléctrica de la piel debidos a la sudoración, y la conductancia electroquímica de la piel (CEP), una prueba electrofisiológica simple que evalúa la densidad de las glándulas sudoríparas que contienen canales de cloruro funcionales, son métodos que permiten medir la función sudomotora e inferir la posible presencia de NFF. Sin embargo, las investigaciones aún son escasas, la asociación entre las desregulaciones del SNC y del sistema nervioso autónomo (SNA) en la FM aún no está clara, y la contribución de la NFF a la sintomatología de la FM queda por dilucidar.

Se ha observado que la gravedad de los síntomas y comorbilidades en FM está asociada a una alteración en el funcionamiento del eje HHCA, aunque la direccionalidad causal de esta relación no es concluyente. Existe variabilidad en los resultados de los estudios realizados, informándose tanto de niveles más bajos, normales, como más altos de cortisol en pacientes con

FM en comparación con personas sanas. Ante la carencia de estudios sistemáticos sobre los niveles de cortisol y el desarrollo y evolución de la FM, se desprende la necesidad de tener en cuenta en la investigación variables como la cronicidad y severidad de la FM, y medir la concentración a largo plazo del cortisol en estas pacientes, más allá de una única medición *ipso facto* del mismo. El cómputo de los niveles de cortisol en el cabello (NCC), permite análisis basados en niveles promedio de cortisol durante períodos relativamente largos de tiempo. Al respecto, aún se carece de estudios específicos en pacientes con FM donde se evalúen los NCC y aquellos factores que los modulen, siendo esta una tarea aún pendiente.

Actualmente, la sensibilización central se considera como mecanismo fisiopatológico principal de la FM, y para demostrar y cuantificar su presencia existen herramientas accesibles, como las medidas de autoinforme y las pruebas cuantitativas sensoriales. Algunos estudios han abordado la validación del CSI (Central Sensitization Inventory) y su asociación con características clínicas, psicológicas y psicofísicas en pacientes con FM. Sin embargo, hasta el momento ningún estudio ha analizado exhaustivamente la predicción de variables fisiológicas (p.ej., niveles de cortisol y variables cardiovasculares) a partir de puntuaciones del CSI en esta población clínica, simultáneamente con la evaluación del dolor evocado experimental y de variables clínicas, y la evaluación de la capacidad discriminante de este instrumento entre diferentes condiciones de dolor crónico. Por su parte, nuestro equipo de investigación ha desarrollado recientemente el protocolo Dolor Evocado Lentamente Repetido (DELR), como posible marcador diagnóstico que estime la sensibilización al dolor de las pacientes con FM. La sensibilización por DELR solo se ha encontrado en pacientes con FM, y en menor medida en pacientes con migraña episódica, pero no en mujeres sanas ni en pacientes con artritis reumatoide. La sensibilización por DELR ha mostrado valores óptimos de precisión diagnóstica, además de predecir la intensidad del dolor clínico habitual. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta respuesta de sensibilización aún se desconocen. Previamente se ha reportado su asociación directa con la sumación temporal del dolor (STD). Este es un reconocido

marcador de sensibilización central y responde a una alteración en los procesos relacionados con el efecto *windup* de procesamiento del dolor. Sin embargo, los procesos de *windup* que subyacen a la STD se producen ante estímulos con una frecuencia de 0,33 Hz (no a frecuencias más bajas), y el DELR implica una estimulación repetida a una tasa de 0,03 Hz, frecuencia a la cual no es teóricamente posible que se genere un efecto *windup*. Por otro lado, varios estudios han demostrado que la inhibición endógena del dolor, evaluada mediante el procedimiento de modulación condicionada del dolor (MCD), se ve notablemente afectada en parte de las pacientes con FM. Probablemente las respuestas de sensibilización por DELR e inhibición por MCD compartan algunos mecanismos subyacentes. Continuar esta línea de investigación facilitaría la comprensión de los factores que explican la sensibilización por DELR observada en pacientes con FM y, en consecuencia, su futura inclusión en los protocolos de pruebas sensoriales cuantitativas. Ello podría contribuir a la mejora de la evaluación de la modulación alterada del dolor en la FM y, eventualmente, en diferentes condiciones de dolor.

Considerando lo expuesto hasta aquí, en la presente tesis doctoral se planteó como objetivo general profundizar en el estudio de las relaciones de la sensibilización central en FM y su sintomatología clínica con (I) indicadores de neuropatía periférica evaluados a partir de la actividad sudomotora, (II) niveles de cortisol en pelo e (III) influencias descendentes inhibitorias del dolor evaluadas mediante MCD. Para abordarlo, se propusieron los siguientes objetivos específicos: 1) examinar si los niveles tónicos de AED, como indicador de actividad simpática y de posible neuropatía periférica, se asocian con la sensibilización por DELR como indicador de sensibilización central en FM, además de analizar la relación de ambos con distintos factores clínicos (p.ej., dolor clínico, depresión, etc.); 2) determinar la proporción de pacientes con FM que presentan NFF mediante la evaluación de la CEP, y analizar la relación entre la CEP y la severidad de la sintomatología (dolor clínico, depresión, fatiga, etc.) y el nivel de sensibilización central obtenido por el uso de medidas de algometría y de autoinforme; 3) examinar las alteraciones en la actividad del eje HHCA en FM mediante la medida del cortisol en cabello y su

asociación con la cronicidad y severidad de los síntomas de la FM; 4) estudiar la severidad de los síntomas de sensibilización central en FM, mediante el uso del CSI y el análisis de sus relaciones con variables clínicas, fisiológicas (niveles de cortisol y variables cardiovasculares) y de dolor evocado (umbral, tolerancia al dolor, y sensibilización por DELR), así como comparando las puntuaciones obtenidas en FM con las encontradas en otras condiciones de dolor (artritis reumatoide y migraña) y en personas sanas; y 5) examinar la participación de procesos inhibitorios descendentes de modulación del dolor como posibles mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la respuesta de sensibilización por DELR de las pacientes con FM, explorando su asociación con la respuesta de inhibición del dolor por MCD, y secundariamente, examinar las relaciones entre la respuesta MCD y factores clínico-psicológicos propios de las pacientes con FM. Para dar respuesta a estos cinco objetivos se realizaron en el mismo orden correspondiente cinco estudios, de los cuales se presenta una síntesis de sus resultados y conclusiones.

El primer estudio tuvo como objetivo analizar la asociación entre los niveles tónicos de AED y la sensibilización central al dolor (a través del protocolo DELR) en la FM. Como resultados se encontró que las pacientes con FM mostraron valores de AED significativamente más bajos que las del grupo de mujeres sanas, y la sensibilización al dolor por DELR solo se observó en las pacientes. Los síntomas clínicos (dolor, fatiga, insomnio) solo se correlacionaron significativamente con la respuesta por DELR. Los niveles de AED y el índice de sensibilización por DELR se asociaron inversamente, aún después de controlar estadísticamente los niveles de catastrofización del dolor y el uso de antidepresivos. Por su parte, el segundo estudio exploró la CEP en pacientes con FM y su asociación con la gravedad clínica de la FM. Se observaron niveles de CEP significativamente menores en las pacientes con FM respecto a las participantes sanas. Alrededor del 51% de los pacientes exhibieron una disfunción de la CEP de moderada a grave, indicador de una posible NFF. Sin embargo, los niveles de CEP no se relacionaron con ningún indicador de gravedad clínica ni con las medidas de dolor evocado (umbral y tolerancia al

dolor, y sensibilización al dolor por DELR) en el grupo de pacientes; solo de modo inverso con los niveles de depresión. Las diferencias grupales en CEP desaparecieron después de controlar la depresión. De estos dos primeros estudios se concluyó que la sensibilización central en FM parece tener relación con indicadores autonómicos de la actividad simpática, lo cual no supone que en dicha relación haya una participación significativa de la presencia de la NFF que se ha visto en una parte de estas pacientes. Más que considerarse la NFF como parte de la fisiopatología de la FM o un subtipo distintivo de pacientes con FM, podría considerarse más bien como una condición concurrente incidental o inespecífica que puede coexistir en algunos casos con la FM. En nuestra opinión, los niveles de neuropatía comúnmente observados en FM no juegan un papel relevante en la determinación del estado clínico del paciente. Sin embargo, la sintomatología depresiva en estas pacientes parece tener un rol importante en la determinación de la CEP. A la luz de estos resultados es cuestionable si la reducción de la CEP en comparación con población sana (vista también en otros estudios) es inherente a la FM, o es más bien una manifestación secundaria de la depresión comórbida que suele acompañar a esta condición de dolor.

El tercer estudio analizó los efectos moduladores de la cronicidad y severidad de la FM sobre los niveles de cortisol. Los resultados mostraron que la cronicidad de la enfermedad, con un efecto negativo, y la severidad de los síntomas, con un efecto positivo, fueron predictores independientes de los NCC. Se observó que las pacientes con menor duración de la FM mostraron NCC más altos que aquellas con una duración más larga de la FM y que las participantes sanas. Además, las pacientes con mayor severidad de los síntomas mostraron mayor NCC que aquellas pacientes con menor severidad clínica y que las participantes sanas. Los resultados de este estudio apoyan la evidencia de alteraciones en la regulación del eje HHAC en la FM y su posible contribución al desarrollo del dolor crónico. Se concluyó, además, que el ajuste de la cronicidad y severidad de la FM, como predictores independientes, podría explicar

la mayoría de las inconsistencias encontradas entre estudios previos que han comparado los niveles de cortisol entre pacientes con FM y grupos de personas sanas.

El cuarto estudio examinó la validez del CSI en pacientes con FM mediante el análisis de su validez predictiva (asociaciones con variables fisiológicas, medidas de algometría y uso de medicamentos) y discriminativa (diferenciando entre pacientes con migraña episódica, artritis reumatoide y personas sanas). Se observó que, en las pacientes con FM, las puntuaciones del CSI se correlacionaron positivamente con los NCC, la resistencia periférica total y la presión arterial (factores vasculares), e inversamente con el intervalo entre latidos, el volumen sistólico y el gasto cardíaco (parámetros cardíacos), la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad del reflejo barorreceptor (variables cardíacas vagales) y el umbral del dolor. No se observó asociación significativa entre las puntuaciones del CSI y la sensibilización por DELR, lo que sugiere que estas medidas evalúan parámetros distintos de la sensibilización central. Adicionalmente, se observó que las puntuaciones del CSI predijeron el uso de ansiolíticos y opioides. Los análisis de regresión logística binaria mostraron que las puntuaciones del CSI discriminaron significativamente entre los cuatro grupos de estudio, con puntuaciones más altas en FM, y escalonadamente más bajas en pacientes con migraña episódica, artritis reumatoide y en el grupo de participantes sanas (en ese orden descendente). Los resultados de este estudio respaldan la validez predictiva y discriminante del CSI en pacientes con FM. La validez predictiva, en términos de parámetros fisiológicos como el cortisol y las variables cardiovasculares, podría sumar utilidad al CSI como instrumento de screening y también de seguimiento de los síntomas de sensibilización central de las pacientes con FM ante tratamientos farmacológicos, psicoterapéuticos, etc.

El quinto estudio tuvo como principal objetivo analizar en pacientes con FM si la sensibilización al dolor por DELR está relacionada con la modulación endógena del dolor, específicamente con los mecanismos inhibitorios del dolor (respuesta de MCD); y secundariamente, explorar la respuesta de MCD en estas pacientes y su asociación con sus

síntomas clínicos. Los resultados de este estudio se presentan como preliminares. Más de la mitad de las pacientes no mostró una respuesta inhibitoria de MCD. La respuesta MCD del grupo de pacientes se asoció inversamente con la sensibilización al dolor por DELR mostrada. El análisis de regresión jerárquica en toda la muestra, incluyendo la catastrofización del dolor y la intensidad habitual del dolor como potenciales predictores, mostró en un primer modelo una asociación significativa positiva de la sensibilización al dolor por DELR con la intensidad habitual del dolor, pero no con la catastrofización del dolor. Un segundo modelo, añadiendo como predictor la MCD, mostró cómo esta se erigió como principal predictor, con una dirección inversa, de la sensibilización por DELR. Se observó, adicionalmente, una relación negativa entre la respuesta de MCD y los niveles de ansiedad, fatiga y número de puntos de dolor de estas pacientes. Estos resultados preliminares invitan a pensar que la sensibilización al dolor por DELR observada en las pacientes con FM podría depender parcialmente de la falta de influencias inhibitorias descendentes del dolor, a la vez que se propone la participación de otros procesos fisiológicos facilitarios del dolor, como la potenciación a largo plazo en las vías espinales nociceptivas ascendentes, pudiendo ambos procesos subyacer simultáneamente a la respuesta de sensibilización al dolor por DELR. El hecho de que solo una parte de las pacientes mostrara un déficit en la respuesta de MCD y que esta se asociase a la gravedad de los síntomas clínicos, es una evidencia más de la heterogeneidad fenotípica de la FM.

En resumen, atendiendo a todos los resultados expuestos, una mayor presencia de NFF no conlleva una mayor severidad de la sintomatología de la FM (ni específicamente a los síntomas relacionados con la sensibilización central). Se corrobora la hipótesis de que la FM (como condición crónica relacionada con el estrés), sigue un desarrollo temporal desde una hiperactividad del eje HHCA hasta una hipoactivación del mismo. Se aporta evidencia, además, para la consideración de estas alteraciones endocrinas y de variables cardiovasculares, como factores asociados a la severidad de la FM. Finalmente, se sustenta la validez de utilizar en

conjunto el CSI y el protocolo DELR como instrumentos de evaluación y seguimiento del fenómeno de sensibilización central y su sintomatología asociada en las pacientes con FM.

Una de las principales limitaciones de la presente tesis doctoral versa en que todas las muestras de estudio se limitaron a mujeres, por tanto, los hallazgos actuales no pueden extrapolarse directamente a los hombres con FM. Además, el uso de estudios con un diseño transversal y correlacional, limita la obtención de vínculos causales, limitando los resultados a sugerencias causales. Futuros estudios longitudinales podrían constatar y aclarar, por ejemplo, el papel de la NFF y el cortisol en el desarrollo y mantenimiento del dolor en la FM, así como el de otras variables fisiológicas y clínicas en la manifestación de los síntomas de sensibilización central. Será necesario también, incluir un grupo control en el quinto estudio para determinar la magnitud de la afectación de la respuesta MCD en las pacientes con FM. Los resultados aquí expuestos arrojan luz, a la vez que abren puertas a nuevas líneas de investigación futuras que continúen contribuyendo a la profundización del estudio de las complejas relaciones entre las alteraciones fisiopatológicas en la FM.

Abstract

Fibromyalgia (FM) is a syndrome of chronic and widespread musculoskeletal pain with an etiology that remains unknown and key symptoms such as chronic fatigue and insomnia. Several hypotheses attempt to explain its complex pathophysiology, including alterations in the peripheral nervous system, with extensive evidence of autonomic dysfunction and the presence of fine nerve fiber pathologies in some FM patients; endocrine alterations in stress response mechanisms, specifically in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA); and alterations in pain modulatory systems, particularly related to processes of sensitization in the central nervous system (CNS). Research on each hypothesis has progressed, although several questions remain unanswered.

Recently, it has been proposed that small fiber neuropathy (SFN) may play a significant role in the complex symptomatology and development of the characteristic central sensitization processes in FM. Sudomotor function is typically altered in SFN and has been observed to be reduced in FM patients. Tonic levels of electrodermal activity (EDA), assessed through changes in skin electrical conductivity due to sweating, and electrochemical skin conductance (ESC), a simple electrophysiological test that evaluates the density of sweat glands containing functional chloride channels, are methods that allow measurement of sudomotor function and inference of the possible presence of SFN. However, research in this area is limited, the association between CNS and autonomous nervous system (ANS) dysregulations in FM is unclear, and the contribution of SFN to FM symptomatology remains to be elucidated.

The severity of symptoms and comorbidities in FM has been observed to be associated with alterations in the functioning of the HPA axis, although the causal direction of this relationship is not yet conclusive. There is variability in the results of studies, reporting both lower, normal, and higher cortisol levels in FM patients compared to healthy individuals. Given the lack of systematic studies on cortisol levels and the development and progression of FM, it is necessary to consider variables such as FM chronicity and severity in research and to measure cortisol concentration in these patients over the long term, beyond a single instantaneous measurement.

Hair cortisol concentrations (HCC) assessment allows analysis based on average cortisol levels over relatively long periods. However, specific studies evaluating HCC in FM patients and factors modulating them are still lacking, which is an ongoing task.

Currently, central sensitization is considered the primary pathophysiological mechanism of FM, and accessible tools exist to demonstrate and quantify its presence, such as self-report measures and quantitative sensory tests. Some studies have addressed the validation of the Central Sensitization Inventory (CSI) and its association with clinical, psychological, and psychophysical characteristics in FM patients. However, to date, no study has comprehensively analyzed the prediction of physiological variables (e.g., cortisol levels and cardiovascular variables) from CSI scores in this clinical population, simultaneously with the assessment of experimental evoked pain, clinical variables, and the discriminatory capacity of this instrument among different chronic pain conditions. Additionally, our research team has recently developed the Slowly Repeated Evoked Pain (SREP) protocol as a possible diagnostic marker estimating pain sensitization in FM patients. SREP sensitization has been found only in FM patients, to a lesser extent in episodic migraine patients, but not in healthy women or patients with rheumatoid arthritis. SREP sensitization has shown optimal diagnostic accuracy and predicts the intensity of habitual clinical pain. However, the underlying mechanisms of this sensitization response are still unknown. Previously, its direct association with temporal summation of pain (TSP), a recognized marker of central sensitization, has been reported. However, the *windup* processes underlying TSP occur at frequencies of 0.33 Hz (not at lower frequencies), and SREP involves repeated stimulation at a rate of 0.03 Hz, a frequency at which it is theoretically not possible to generate *windup*. On the other hand, several studies have demonstrated that endogenous pain inhibition, evaluated by the conditioned pain modulation (CPM) procedure, is notably affected in some FM patients. It is likely that the sensitization responses by SREP and reduced inhibition by CPM share some underlying mechanisms. Continuing this line of research would facilitate understanding the factors explaining the SREP sensitization observed in FM patients and, consequently, its future

inclusion in quantitative sensory testing protocols. This could contribute to improving the evaluation of altered pain modulation in FM and, eventually, in different pain conditions.

Considering the above, the present doctoral thesis aimed to deepen into the study of the relationships of central sensitization in FM and its clinical symptomatology with (I) indicators of peripheral neuropathy assessed from sudomotor activity, (II) hair cortisol levels, and (III) descending inhibitory influences of pain evaluated through CPM. To address this, the following specific objectives were proposed: 1) to examine whether tonic levels of EDA, as an indicator of sympathetic activity and possible peripheral neuropathy, are associated with sensitization by SREP as an indicator of central sensitization in FM, in addition to analyzing the relationship of both with different clinical factors (e.g., clinical pain, depression, etc.); 2) to determine the proportion of FM patients presenting SFN by evaluating ESC and to analyze the relationship between ESC and symptom severity (clinical pain, depression, fatigue, etc.) and the level of central sensitization obtained using algometry and self-report measures; 3) to examine alterations in HPA axis activity in FM by measuring hair cortisol and its association with symptom chronicity and severity; 4) to study the severity of central sensitization symptoms in FM, using the CSI and analyzing its relationships with clinical, physiological (cortisol levels and cardiovascular variables), and evoked pain variables (threshold, pain tolerance, and sensitization by SREP), as well as comparing scores obtained in FM with those found in other pain conditions (rheumatoid arthritis and migraine) and in healthy individuals; and 5) to examine the involvement of descending inhibitory processes of pain modulation as possible pathophysiological mechanisms underlying the SREP sensitization response of FM patients, exploring its association with the pain inhibition response by CPM, and secondarily, examining the relationships between the CPM response and clinical-psychological factors specific to FM patients. To address these five objectives, five studies were conducted in the corresponding order, of which a synthesis of their results and conclusions is presented.

The first study aimed to analyze the association between tonic levels of EDA and central pain sensitization (via the SREP protocol) in FM. Results showed that FM patients exhibited significantly lower EDA values than those in the healthy women group, and pain sensitization by SREP was observed only in patients. Clinical symptoms (pain, fatigue, insomnia) correlated significantly only with the SREP response. EDA levels and the SREP sensitization index were inversely associated, even after statistically controlling for pain catastrophizing levels and antidepressant use. The second study explored ESC in FM patients and its association with FM clinical severity. Significant lower ESC levels were observed in FM patients compared to healthy participants. Approximately 51% of patients exhibited moderate to severe ESC dysfunction, indicating possible SFN. However, ESC levels were not related to any clinical severity indicator or evoked pain measures (pain threshold and tolerance, and pain sensitization by SREP) in the patient group; only inversely related to depression levels. Group differences in ESC disappeared after controlling for depression.

Based on these two studies, the conclusion was drawn that central sensitization in FM seems to be associated with autonomic markers of sympathetic activity, without implying significant participation of the SFN presence observed in some of these patients in this association. Rather than considering SFN as part of FM pathophysiology or a distinctive subtype of FM patients, it could be considered more as an incidental or nonspecific concurrent condition that may coexist in some cases with FM. In our opinion, the neuropathy levels commonly observed in FM do not play a relevant role in determining the patient's clinical status. However, depressive symptoms in these patients seem to have an important role in determining ESC. In light of these results, it is questionable whether the reduction in ESC compared to healthy population (also seen in other studies) is inherent to FM, or rather a secondary manifestation of comorbid depression that often accompanies this pain condition.

The third study examined the modulating effects of FM chronicity and severity on cortisol levels. Results showed that disease chronicity, with a negative effect, and symptom severity, with

a positive effect, were independent predictors of HCC. It was observed that patients with shorter FM duration exhibited higher HCC than those with longer FM duration and healthy participants. Moreover, patients with greater symptom severity showed higher HCC than those with lower clinical severity and healthy participants. The findings of this study support evidence of alterations in the regulation of the HPA axis in FM and its potential contribution to chronic pain development. Additionally, it was concluded that adjusting for FM chronicity and severity, as independent predictors, could explain most of the inconsistencies found between previous studies comparing cortisol levels of patients with FM respect to healthy control groups.

The fourth study examined the validity of the CSI in patients with FM by analyzing its predictive validity (associations with physiological variables, algometry measures, and medication use) and discriminative validity (differentiating between patients with episodic migraine, rheumatoid arthritis and healthy participants). It was observed that, CSI scores positively correlated with HCC, total peripheral resistance and blood pressure (vascular factors), and inversely with heart rate interval, systolic volume, and cardiac output (cardiac parameters), heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity (vagal cardiac variables), and pain threshold. No significant correlations were observed between CSI scores and sensitization by SREP, suggesting that these measures assess different parameters of central sensitization. Additionally, it was observed that CSI scores predicted the use of anxiolytics and opioids. Binary logistic regression analyses showed that CSI scores significantly discriminated between the four study groups, with higher scores in FM, and progressively lower scores in patients with episodic migraine, rheumatoid arthritis, and the healthy participant group (in that descending order). The results of this study support the predictive and discriminative validity of the CSI in patients with FM. Predictive validity, in terms of physiological parameters such as cortisol and cardiovascular variables, could add utility to the CSI as a screening instrument and also for monitoring central sensitization symptoms in patients with FM undergoing pharmacological, psychotherapeutic treatments, etc.

The fifth study aimed to analyze in patients with whether pain sensitization by SREP is related to endogenous pain modulation, specifically with pain inhibitory mechanisms (CPM response); and secondarily, to explore the CPM response in these patients and its association with their clinical symptoms. The results of this study are presented as preliminary. More than half of the patients did not show an inhibitory CPM response. The CPM response of the patient group was inversely associated with pain sensitization by SREP. Hierarchical regression analysis in the whole sample, including pain catastrophizing and usual pain intensity as potential predictors, showed in a first model a significant positive association of pain sensitization by SREP with usual pain intensity, but not with pain catastrophizing. A second model, adding CPM as a predictor, showed how it emerged as the main predictor, with a reverse direction, of pain sensitization by SREP. Additionally, a negative relationship was observed between the CPM response and levels of anxiety, fatigue, and number of tender points in these patients. These preliminary results suggest that pain sensitization by SREP observed in patients with FM could partially depend on the lack of descending pain inhibitory influences, while the involvement of other facilitatory physiological processes of pain, such as long-term potentiation in ascending nociceptive pathways, is proposed. It is possibly that both processes underlie simultaneously the pain sensitization response by SREP. The fact that only a portion of the patients showed a deficit in the CPM response and that this was associated with the severity of clinical symptoms is further evidence of the phenotypic heterogeneity of FM.

In summary, considering all the results presented, it appears that a higher presence of SFN does not directly contribute to the severity of FM symptomatology (specifically those symptoms related to central sensitization). The hypothesis that FM (as a stress-related chronic condition) follows a temporal development from hyperactivity of the HPA axis to its hypoactivation is corroborated. Furthermore, evidence is provided for considering these endocrine alterations and cardiovascular variables as factors associated with FM severity. Finally, the validity of using

the CSI and the SREP protocol together, as assessment and monitoring instruments for central sensitization phenomenon and its associated symptomatology in patients with FM, is supported.

One of the main limitations of the present doctoral thesis lies in the fact that all study samples were limited to women; therefore, the current findings cannot be directly extrapolated to men with FM. Additionally, the use of studies with a cross-sectional and correlational design limits the establishment of causal links, confining the results to causal suggestions. Future longitudinal studies could confirm and clarify, for example, the role of SFN and cortisol in the development and maintenance of pain in FM, as well as that of other physiological and clinical variables in the manifestation of central sensitization symptoms. It will also be necessary to include a control group in the fifth study to determine the extent of the impairment of the CPM response in FM patients. The results presented here shed light while opening doors to new lines of future research that continue to contribute to the deepening of the study of the complex relationships between pathophysiological alterations in FM.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Conceptualización y consideraciones actuales de la fibromialgia

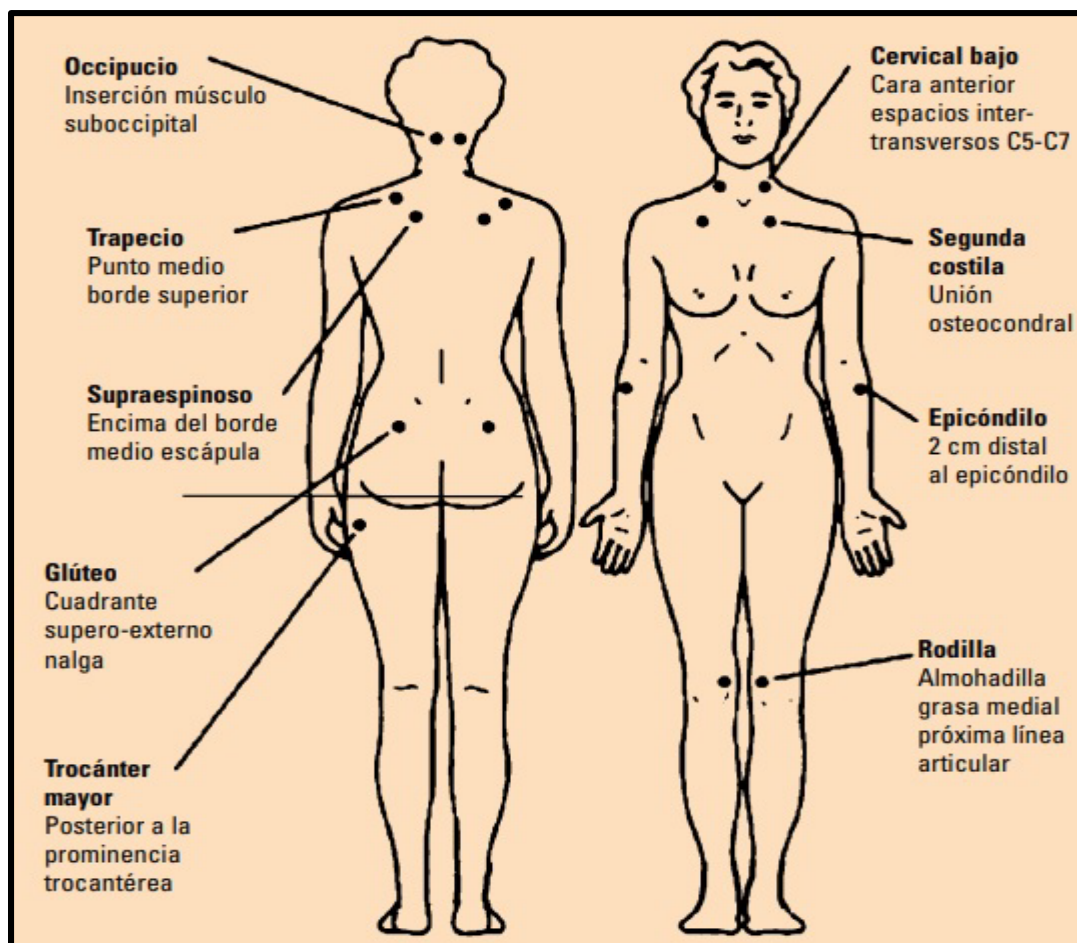
La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor músculo-esquelético crónico y generalizado en el que, entre otros síntomas que lo acompañan, se destacan la fatiga crónica, rigidez matutina, problemas gastrointestinales, insomnio, alteraciones en el estado de ánimo y disfunciones cognitivas como problemas de memoria y atención, entre otras (Wolfe et al., 1990; Wolfe et al., 2010). Actualmente se considera un problema de salud en España por el alto coste personal y económico que supone, así como por su alta incidencia, alrededor de un 2.4% en población española (Cabo-Meseguer et al., 2017). Dado que la prevalencia de FM en España es mucho mayor en mujeres (4,2%) que en hombres (0,2%), y que en general el dolor crónico afecta más a mujeres que hombres (Mas et al., 2008), además de que la mayoría de los estudios sobre esta condición de dolor se realizan en mujeres (o al menos estas suponen la mayoría en las muestras de estudio), en la presente tesis se utilizará el género femenino para referirse a la población afectada por la FM y otras condiciones de dolor crónico.

Establecer un diagnóstico de FM resulta desafiante dado que su etiología es aún desconocida, no existiendo consenso en la identificación y uso de marcadores objetivos que cumplan con la suficiente sensibilidad y especificidad para confirmar su diagnóstico (Amsterdam y Buskila, 2021; Tzadok, 2021). A ello se suma su frecuente solapamiento y/o asociación con trastornos psiquiátricos y neurológicos, diabetes y otras enfermedades reumáticas (Maffei, 2020); además de que su desarrollo implica fluctuaciones en la intensidad de los síntomas y marcada variabilidad en las manifestaciones clínicas (Cabo-Meseguer et al., 2017). Todo esto ha conllevado que su diagnóstico sea usualmente por exclusión y basado exclusivamente en la sintomatología clínica (Galvez-Sánchez y Reyes del Paso, 2020). En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR, siglas en inglés) estableció los criterios para homogeneizar su clasificación diagnóstica (Wolfe et al., 1990), definiendo tres puntos clave para su identificación:

1) historia de dolor generalizado en al menos 3 de los 4 cuadrantes corporales, 2) dolor crónico de tres o más meses de duración, y 3) palpación digital dolorosa ante una presión de 4 kg en al menos 11 de los 18 posibles puntos sensibles (tender points) en el cuerpo (ver Figura 1). Sin embargo, estos criterios han sido criticados por dejar fuera la consideración de síntomas tan importantes como los problemas del sueño y la fatiga, además de tener una limitada validez predictiva respecto al dolor clínico y considerar la FM como un trastorno de *todo o nada* (Wolfe et al., 2010; Wolfe y Häuser, 2011).

Figura 1

Representación de los 18 puntos sensibles-dolorosos como criterio para el diagnóstico de la fibromialgia en 1990 por el American College of Rheumatology (Wolfe et al. 1990).



Nota. Tomado de “Síndrome de fibromialgia y astenia crónica” (p. 1839), por A. M. Hajkhan et al., 2021, *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(32).

En el 2010 el ACR propuso una nueva versión de dichos criterios con la inclusión de dos escalas que evalúan el dolor generalizado y la gravedad de los síntomas (WPI: Widespread Pain Index y SS: Severity Scale, respectivamente). Para considerar un diagnóstico de FM se deben cumplir los siguientes criterios: 1) tener un WPI ≥ 7 y SS ≥ 5 , o un WPI entre 3 y 9 y SS ≥ 9 ; 2) haber manifestado los síntomas de modo continuo al menos tres meses; y 3) el dolor como síntoma principal no puede explicarse por otra patología (Wolfe et al., 2010). A pesar de estos avances en los criterios diagnósticos de la FM, en la práctica clínica prevalece el uso de la palpación digital sobre los puntos tiernos (la cual no se aplica necesariamente de modo estandarizado), en detrimento del uso sistemático de todos los criterios propuestos por el ACR (Kumbhare et al., 2019; Srinivasan et al., 2019). De todas formas, aún faltan en estos criterios un mayor reconocimiento a los factores psicológicos, ambientales y socioculturales que también juegan un papel importante en el inicio, mantenimiento, diagnóstico y tratamiento de la FM (Walitt et al., 2015).

La legitimidad de la FM como enfermedad fue respaldada cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) le asignó un código único en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 9 y CIE-10. No obstante, para preocupación de reconocidos médicos e investigadores, este código único no se ha mantenido en la CIE-11, lo que podría resultar en consecuencias negativas para la atención al paciente (Häuser et al., 2022). Y es que, con o sin código único en la CIE, el reconocimiento de la FM por parte de las administraciones públicas y del ámbito social y médico aún dista de la merecida atención a las verdaderas necesidades de las personas que la manifiestan. Para obtener un diagnóstico, el peregrinaje de los pacientes por las diferentes instancias médicas puede tardar años, experimentando en el proceso la incertidumbre de muchas pruebas, derivaciones y visitas a distintos especialistas (Rivera-Redondo et al., 2022). A esto se le añade que la naturaleza subjetiva de la mayoría de los síntomas de la FM, junto a la

inexistencia de marcadores objetivos a los que recurrir, ha favorecido el cuestionamiento de la legitimidad médica de esta condición de dolor. De ahí que la posibilidad de disponer de una medida objetiva y fiable del dolor clínico, además de aportar una mayor validez y fiabilidad al diagnóstico, podría ayudar a asentar la legitimidad de la FM a nivel médico y social.

1.2. Hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos de la fibromialgia

La heterogeneidad de la FM se ha evidenciado por la diversidad de sus síntomas, limitaciones funcionales, respuestas cognitivo-afectivas y comorbilidades entre las pacientes (Auvinet y Chaleil, 2012; Bartley et al., 2018). Se han realizado diversos esfuerzos para identificar subconjuntos de pacientes con FM que comparten características comunes. Se han intentado clasificaciones basadas en respuestas psicofisiológicas (Thieme y Turk, 2005; Thieme et al., 2015), historial de maltrato infantil y biomarcadores (Loevinger et al., 2012), pero la mayoría se basa en características psicosociales derivadas de medidas de autoinforme (p.ej., Docampo et al., 2013; Martínez et al., 2021; Walen et al., 2002). Estos enfoques se pueden categorizar en estudios centrados en la sintomatología, variables de personalidad, y enfoques mixtos.

Desde un enfoque centrado en la sintomatología, a partir del Inventario Multidimensional del Dolor (MPI: Kerns et al., 1985), se han identificado tres subgrupos de pacientes con FM etiquetados como pacientes disfuncionales, pacientes con distrés interpersonal y pacientes con afrontamiento adaptativo (Martínez et al., 2021; Verra et al., 2009; Turk et al., 1996). Verra et al. (2009) informaron que las pacientes con afrontamiento adaptativo mostraron mejor salud general y mental, menos miedo y depresión, menor catastrofismo y mayor autoeficacia en comparación con el grupo disfuncional, que reportó niveles más altos de dolor, ansiedad, depresión y uso de estrategias de afrontamiento desadaptativas, así como niveles más bajos de función física, función social y salud mental. Por otro lado, De Souza et al. (2009) identificaron dos subgrupos de pacientes con FM utilizando el FIQR (*Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised*, Salgueiro et al., 2013): el Tipo I, con bajos niveles de ansiedad, depresión y cansancio matutino; y el Tipo II, con altos niveles de dolor, fatiga, cansancio matutino, rigidez, ansiedad y depresión. Desde un

enfoque centrado en variables de personalidad se han identificado grupos basados en diferentes perfiles de rasgos. Por ejemplo, recientemente González et al. (2020) identificaron dos grupos de pacientes con FM a través del Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota-2 (MPPI-2; Butcher et al., 2001): un primer grupo bajo la etiqueta de “vulnerabilidad emocional” y un segundo grupo bajo la etiqueta “vulnerabilidad emocional y de personalidad”. Este último grupo mostró una combinación de afectividad negativa e inhibición social, con un perfil más alterado y diversas características de desajuste general y áreas clínicas problemáticas. Desde un enfoque mixto, Muller et al. (2020) identificaron tres subgrupos de pacientes, que reflejan diferentes niveles de problemas biopsicosociales (leve-moderado-severo), sin embargo, en este estudio no se incluyeron variables de evaluación del dolor. También, Martínez et al. (2021) identificaron tres grupos de pacientes con FM que difirieron en su afectación física y psicológica: un primer grupo que mostró la mayor afectación, tanto física como psicológica, así como el mayor impacto de la FM y malestar psicopatológico, un segundo grupo que presentó una baja afectación física y una alta autoeficacia para afrontar el dolor, mientras que un tercer grupo tuvo una afectación física moderada y una baja catastrofización del dolor. Teniendo en cuenta todos estos resultados, es evidente la necesidad de tener en cuenta la naturaleza fluctuante de este síndrome, así como sus diferentes facetas para su comprensión y adecuado tratamiento. Entender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la heterogeneidad de la FM facilitaría la adaptación de estrategias terapéuticas según las necesidades específicas de cada subgrupo de pacientes.

Existen varias hipótesis que intentan explicar la presencia y evolución de determinados síntomas en la FM, pero hasta ahora se carece de una que dé cuenta de todos ellos de una forma sistemática. La fisiopatología de la FM es muy compleja como para pretender explicarla con una hipótesis específica, por lo que se pueden considerar varias de ellas para justificar algunos fenotipos y la heterogeneidad de esta condición de dolor (Ghavidel-Parsa y Bidari, 2023). Existen varias hipótesis relacionadas con los déficits de neurotransmisores, de tipo genéticas, medioambientales, del líquido cefalorraquídeo, metabolismo en las mitocondrias, etc. Para

interés de la presente tesis doctoral solo se abordan las siguientes: 1) la existencia de alteraciones del sistema nervioso periférico, con amplia evidencia de disfunción autonómica y presencia de patologías de las fibras nerviosas finas en parte de las pacientes con FM; 2) alteraciones endocrinas en los mecanismos de respuesta al estrés, específicamente en el eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal (HHCA); 3) alteraciones en los sistemas moduladores del dolor, particularmente relacionadas con procesos de sensibilización en el sistema nervioso central (SNC). Esta última hipótesis es la que mayor apoyo ha recibido de la comunidad científica, llegando a reconceptualizarse la FM como un síndrome de sensibilización central, junto a otros síndromes afines y habitualmente concomitantes como la fatiga crónica, colon irritable, migraña, insomnio, etc. (Yunus, 2007; Clauw, 2015).

1.2.1. Alteraciones del sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico juega un rol importante en la FM (Schmidt-Wilcke y Clauw, 2011), y específicamente la evidencia de alteraciones autonómicas podrían explicar parte de su sintomatología (Okifuji y Turk, 2002; Wolfe et al., 1990). En esta línea, Reyes del Paso et al. (2010, 2011) han observado alteraciones en la regulación autonómica cardiovascular en pacientes con FM, en términos de una reducción en las influencias simpáticas y parasimpáticas, así como una reactividad autonómica atenuada ante estrés agudo. La heterogeneidad psicofisiológica de la FM puede observarse en la gran variabilidad en los patrones de reactividad autónoma al estrés (Thieme y Turk, 2005; Thieme et al., 2015). La depresión comórbida en estas pacientes se ha estudiado como posible fuente de heterogeneidad en el control cardiovascular autónomo. Recientemente, un estudio ha sugerido que las disfunciones cardiovasculares observadas en FM, al menos en parte, podrían estar relacionadas con la depresión comórbida más que con la propia patología de la FM (Reyes del Paso et al., 2022).

La alta incidencia de síntomas neurológicos y del sistema nervioso autónomo (SNA) presentes en pacientes con FM, así como alteraciones en los umbrales de calor y frío, y la presencia de síntomas de dolor neuropático (sensaciones dolorosas de hormigueo,

entumecimiento, parestesias, etc.) son congruentes con la posible existencia de neuropatía de fibras finas (NFF) a nivel periférico (Bailly, 2021). Estas similitudes fenotípicas con otros trastornos de dolor neuropático periférico sugieren que el mecanismo subyacente de estos síntomas pueda tener un origen en las fibras nerviosas finas, al menos en un subconjunto de pacientes con FM (Oaklander et al., 2013).

1.2.1.1. Neuropatía de las fibras finas

Las fibras finas nerviosas amielínicas y las mielinizadas (fibras C y A-delta, respectivamente) conducen el dolor mecánico, térmico y químico (Dubin y Patapoutian, 2010), y varios estudios se han centrado en los cambios estructurales y funcionales de estas fibras en pacientes con FM (Blumenstiel et al., 2011; de Tommaso et al., 2011; Kim et al., 2008; Pfau et al., 2009; Üçeyler et al., 2013). Se ha demostrado una densidad anormalmente baja de las fibras nerviosas epidérmicas y un diámetro reducido de estas en pacientes con FM (Caro y Winter, 2014; Doppler et al., 2015; Oaklander et al., 2013; Oudejans et al., 2016; Üçeyler et al., 2013). A partir de estos estudios, podría hipotetizarse que la alteración de las terminaciones nerviosas nociceptivas podría aumentar el dolor. Las fibras finas sanas tienen una función de filtrado que permite conducir solo una pequeña fracción de todos los impulsos entrantes provocados por estímulos potencialmente nocivos. Su disminución y disfunción implica una pérdida en esta función de barrera, conllevando la conducción indiscriminada de la mayoría de los potenciales de acción provocados (Sun et al., 2012). Teniendo en cuenta la presencia de dolor generalizado en FM, es posible que este déficit en el filtrado no solo ocurra en la piel, sino también en las aferencias musculares y articulares. Un mecanismo potencial alternativo puede ser también el que la alteración del subgrupo de fibras C relacionadas con el tacto (no nociceptivo) podría conllevar a un aumento relativo de la percepción del dolor en estos pacientes (Morrison et al., 2011). Aunque existen resultados contradictorios, parece bien establecida la presencia de disfunción/patología de las fibras finas en un porcentaje significativo de pacientes con FM (Üçeyler et al., 2017). Ello sugiere un dolor crónico de origen neuropático, desafiando el concepto

de FM como parte de una patología exclusiva del SNC, ya que involucra mecanismos de origen periférico (Grayston et al., 2019). Teniendo en cuenta todo lo anterior podría inferirse la posible contribución de esta neuropatía en el desarrollo de la sensibilización central en FM, cuestión aún por esclarecer.

La NFF es un término genérico que abarca la degradación selectiva o predominante de las fibras A-delta y C, y su presentación clínica es heterogénea (polineuropatía dependiente de la longitud y gangliopatía no dependiente de la longitud, relacionadas con alteraciones en las fibras A-delta y C, respectivamente) (Bailly, 2021). Los pacientes con neuropatía periférica de tipo dependiente de la longitud pueden experimentar dolor neuropático en los pies, siendo el más común el dolor ardiente. Este dolor puede extenderse desde las extremidades distales, como los dedos de los pies, hacia arriba hasta los tobillos e incluso más allá de las rodillas. A medida que los síntomas progresan hasta alcanzar la rodilla, las extremidades superiores también pueden verse afectadas, con un patrón típico que comienza en las yemas de los dedos. Este patrón de distribución de los síntomas de distal a proximal se observa frecuentemente en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes (Bansal, 2015). La neuropatía periférica no dependiente de la longitud se caracteriza por síntomas causados por la disfunción de nervios o fibras nerviosas individuales o múltiples (Khan y Zhou, 2012). Los pacientes con este tipo de neuropatía pueden experimentar una variedad de síntomas sensoriales irregulares que afectan diversas partes del cuerpo, y pueden tener afectación proximal en las extremidades superiores, pero no en las inferiores, o en el tronco o la cara (Terkelsen et al., 2017). Los síntomas no dependientes de la longitud son similares a los de la FM, incluyendo hiperestesia cutánea, alodinia, parestesia, fatiga, sensaciones anormales de dolor, etc. (Grayston et al., 2019). Las fibras C de los ganglios simpáticos entrelazan el tejido periglandular de las glándulas ecrinas con terminales colinérgicas y controlan los niveles de sudor (Shibasaki y Crandall, 2010). Los niveles de sudoración pueden proporcionar información sobre la inervación simpática de la piel; y precisamente la función sudomotora suele estar alterada en la NFF (Cheshire, 2020), además de estar reducida en

pacientes con FM (Cheshire, 2020; Dumolard et al., 2023, Pickering et al., 2020; Reyes del Paso y de la Coba, 2020), de ahí que su evaluación permite tener un marcador indirecto de la NFF.

Existen varios métodos para evaluar la función sudomotora, como la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor, la prueba termorreguladora del sudor, las impresiones de silicona, la conductancia eléctrica de la piel (es decir, cambios en la resistencia-conductancia eléctrica de la piel debidos a la sudoración, conocidos en la literatura científica como actividad electrodermal, AED), la prueba de cloruro en el sudor y la conductancia electroquímica de la piel (CEP) (Benedek y Kaernbach, 2010; Buchmann et al., 2019; Ellaway et al., 2010; Pickering et al., 2020). La CEP es una prueba electrofisiológica simple que evalúa la densidad de las glándulas sudoríparas que contienen canales de cloro funcionales y se ha propuesto como un posible marcador indirecto de la NFF (Novak, 2019). Hasta la fecha, sólo dos estudios han explorado la función sudomotora mediante la evaluación de la CEP en FM. En el primero, Pickering et al. (2020) observaron una reducción significativa de la función sudomotora en comparación con individuos sanos en la mano dominante, aunque no se encontraron asociaciones entre CEP y variables clínicas en su muestra de FM. En el segundo estudio, de Dumolard et al. (2023), se examinó la CEP en una muestra extensa de pacientes con FM, e informaron que el 20% de la muestra total tenía valores reducidos de CEP, los cuales estaban débilmente relacionados con mayores síntomas de sensibilización central y depresión.

Del mismo modo, también se han observado niveles basales más bajos de conductancia de la piel en estas pacientes en comparación con participantes sanas, así como una respuesta electrodermal más atenuada ante manipulaciones respiratorias (Reyes del Paso y de la Coba, 2020). En este estudio se observó, además, una asociación inversa débil, pero significativa, entre los parámetros evaluados de la conductancia de la piel (a nivel basal y de reactividad) y la intensidad del dolor actual y la fatiga. Estos resultados sugieren que la NFF podría ser una explicación plausible con cierta contribución a la compleja sintomatología de la FM, promoviendo quizás el desarrollo de la sensibilización central al dolor en esta condición. Sin embargo, las

investigaciones aún son escasas, la asociación entre las desregulaciones del SNC y del SNA en la FM aún no está clara (Pickering et al., 2020) y, por ende, la contribución de la NFF a la sintomatología de la FM está por dilucidar.

1.2.2. Alteraciones endocrinas en los mecanismos de respuesta al estrés: eje hipotálamo-hipofisario-corticoadrenal (HHCA)

Son varios los factores que participan en el desarrollo de condiciones de dolor, incluidos entre otros, un funcionamiento anormal del SNA como ya se ha comentado, y del sistema neuroendocrino, así como desencadenantes ambientales en cuanto a factores estresantes psicosociales, de la vida diaria y traumas emocionales y/o físicos (Bradley, 2008; Haviland et al., 2010). Las pacientes con condiciones de dolor crónico que pueden atribuirse parcialmente a mecanismos centrales, como la FM, migraña y síndromes de dolor pélvico crónico, a menudo informan de antecedentes de abuso o negligencia (Coppens et al., 2017; Hu et al., 2007; Nicol et al., 2016). La FM supone una carga emocional y psicosocial que excede la experimentada por personas con otras condiciones de dolor crónico (Galvez-Sánchez et al., 2020; Gerhardt et al., 2017). Los acontecimientos vitales estresantes, como afecciones médicas (politraumatismos, cirugías e infecciones), accidentes (accidentes de tráfico/laborales) y traumas emocionales (abuso sexual y/o físico, abandono/negligencia infantil) son prevalentes en la historia de vida de las pacientes con FM (Low y Schweinhardt, 2012). Algunos autores han sugerido que el estrés crónico o traumático asociado con eventos psicosociales podría desregular el sistema de respuesta fisiológica al estrés y desempeñar un papel importante en el desarrollo de la FM (Fischer et al., 2017; Lewis et al., 2012; Okifuji y Turk, 2002).

El estrés se define como una alteración en la homeostasis que puede ser causada por una amenaza psicológica, ambiental o fisiológica (Chrousos y Gold, 1992), afectando a la percepción del dolor, tanto en condiciones de estrés agudo como crónico (Cambra, 2009). El estrés agudo es crucial para la supervivencia de un organismo: los individuos son alertados de situaciones peligrosas y potencialmente mortales permitiéndoles responder al desafío o amenaza

planteada. Sin embargo, el estrés puede volverse perjudicial cuando se experimenta durante largo plazo, especialmente en las primeras etapas de la vida, asociándose con el desarrollo de trastornos de dolor crónico (Anand, 1998; Bennett et al., 1998; Moore y Kennedy, 2000). De hecho, el estrés persistente se asocia a las alteraciones del SNA ya previamente comentadas, siendo estas deficiencias autonómicas evidentes en pacientes con FM, tanto en reposo como en respuesta a manipulaciones de estrés agudo (Contreras-Merino et al., 2022; Furlan et al., 2005; Reyes del Paso y de la Coba, 2020; Reyes del Paso et al., 2011, 2022; Reyes del Paso et al., 2010; Thieme et al., 2006). Estas pacientes también tienen más probabilidades de presentar síndromes de dolor superpuestos y trastornos comórbidos del estado de ánimo como depresión y ansiedad generalizada, así como una calidad de vida notablemente disminuida (Galvez-Sánchez et al., 2024; Nicol et al., 2016; Sherman et al., 2000). La gravedad de estos síntomas y comorbilidades suele estar asociada a una alteración en el funcionamiento del eje HHCA, aunque la direccionalidad causal de esta relación no es aún concluyente (Úbeda-D'ocasar et al., 2020; Yopez et al., 2022).

A menudo se ha propuesto la idea de la disfunción del eje HHCA como mediador entre el estrés psicosocial y los desórdenes somáticos funcionales (Barsky y Borus, 1999; van Houdenhove et al., 2005; Aggarwal et al., 2006; Deary et al., 2007). A la vez, las alteraciones del eje HHCA también podrían ser consecuencia de factores como estrés concurrente, alteraciones del sueño, consumo de alcohol, tabaquismo, obesidad, uso de medicamentos, trastorno depresivo comórbido o inactividad física (Geenen et al., 2002; Cleare, 2003). La programación del eje HHCA ocurre tempranamente en el desarrollo, y el sufrimiento de conductas de negligencia o maltrato puede afectar permanentemente tanto la regulación como el funcionamiento del sistema de respuesta al estrés, así como a sus efectos posteriores sobre el procesamiento nociceptivo a nivel periférico (Heim et al., 1998, 2001; Burke et al., 2017). Es conocido que un mayor nivel de cortisol estimula los procesos neuroplásticos a nivel medular implicados en el

desarrollo de la sensibilización central (Michaux et al., 2012), por lo que la hipercortisolemia podría ser un factor predisponente para el desarrollo de la sensibilización central y la FM.

La actividad del eje HHCA se puede evaluar de diversas formas, siendo el método más común la medición de la producción de cortisol, a través de la recolección de saliva, sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, entre otros (Miller et al., 2007). La investigación sobre el cortisol como bioindicador de la (re)actividad del eje HHCA en la FM sigue sin ser concluyente (Begum et al., 2022). Las revisiones y meta-análisis sobre este tema apuntan a la posibilidad de hipocortisolismo en FM (Illescas-Montes et al., 2021; Tak et al., 2011; Úbeda-D'ocasar et al., 2020). Sin embargo, existe variabilidad en los resultados de los estudios, informándose tanto de niveles más bajos (Coppens et al., 2018; Riva, et al., 2010), normales (McLean et al., 2005), o más altos (Begum et al., 2022; Catley et al., 2000) de cortisol en pacientes con FM en comparación con personas sanas. Estos hallazgos discrepantes pueden deberse a las marcadas diferencias metodológicas o factores de confusión en cada estudio, como a la tasa de muestreo de cortisol en saliva (p. e., horas de medición durante el día, dada la fuerte fluctuación circadiana), la aplicación de factores estresantes adicionales o la presencia de comorbilidades como el síndrome de fatiga crónica. Además, todos estos estudios han utilizado medidas a corto plazo de la actividad del eje HHCA, es decir, saliva (la mayoría de los estudios disponibles), orina o muestras de sangre. Cada uno de estos fluidos proporciona una ventana temporal ligeramente diferente sobre la actividad del cortisol; los niveles de hormona en sangre y saliva, por ejemplo, reflejan la actividad del eje HHCA en los últimos 10 a 60 minutos, mientras que el cortisol urinario proporciona un perfil de actividad más amplio dado que generalmente se recolecta durante un período de 15 a 24 horas (Baum y Grunberg, 1995).

Recientemente, Illescas-Montes et al. (2021) destacaron la cronicidad de la FM como un factor que también podría explicar los hallazgos contradictorios anteriores. La exposición prolongada al estrés provoca alteraciones persistentes en el funcionamiento del eje HHCA, con procesos fisiológicos compensatorios o fisiopatológicos descompensadores que generalmente

resultan en una menor producción de cortisol (Fries et al., 2005; Miller et al., 2007). Por ejemplo, una respuesta de estrés hipocortisolémica, como se observa en pacientes con trastornos relacionados con estrés crónico, puede resultar en una hiperactividad constante del sistema inmunológico en términos de un aumento de las respuestas inflamatorias, debido a los efectos supresores del cortisol en la actividad inmunológica (Fries et al., 2005). De modo que, aunque el estrés agudo conduce a una mayor secreción de cortisol, el estrés crónico podría resultar en hipocortisolismo (Fries et al., 2005; Woda et al., 2016). Este mismo mecanismo se ha propuesto que ocurre en las condiciones de dolor crónico (Timmers et al., 2019), lo cual está en consonancia con la propuesta de que los niveles más bajos de cortisol entre los pacientes con FM se asocian con una duración más prolongada de la enfermedad (Coppens et al., 2018; Riva, et al., 2010, 2012). De hecho, las etapas más tempranas y tardías de la FM pueden conducir a niveles de cortisol más altos y más bajos en comparación con los individuos sanos, respectivamente (Catley et al., 2000; Riva et al., 2010).

Algunos estudios han evaluado la correspondencia entre los cambios en el nivel de cortisol y la gravedad del dolor y síntomas en la FM. Por ejemplo, Fischer et al. (2016) obtuvieron muestras diarias de cortisol salival y calificaciones de dolor de pacientes con FM durante dos semanas, y concluyeron que el cortisol podría estar directamente involucrado en la fluctuación diurna de la intensidad del dolor experimentada por las pacientes. Wingefeld et al. (2010), por su parte, no encontraron asociaciones entre la liberación de cortisol y los umbrales de dolor por presión y calor, mientras que sí observaron que las evaluaciones del dolor afectivo y la gravedad de los síntomas depresivos se correlacionaban positivamente con el nivel de cortisol salival obtenido en diferentes momentos del día. McLean et al. (2005) han observado que los síntomas de dolor en las primeras horas del día se asocian positivamente con variaciones en los niveles de cortisol en pacientes con FM. Estos estudios en su conjunto muestran la relación entre el dolor clínico y las fluctuaciones en los niveles de cortisol de las pacientes con FM.

Por otra parte, las investigaciones realizadas respecto a la actividad del eje HHAC en FM han pasado por alto el control de variables clínicas tan importantes como la cronicidad de la FM y la severidad de sus síntomas. Otro problema son las limitaciones asociadas con la evaluación a corto plazo del cortisol en saliva, orina o sangre, que inevitablemente están afectadas por las variaciones en los ritmos circadianos. Esta última limitación podría evitarse a través de la medida de los niveles de cortisol en el cabello (NCC) (el cabello tiene una tasa de crecimiento bastante constante, de aproximadamente 1 cm por mes), lo que permitiría análisis basados en niveles promedio de estrés durante períodos relativamente largos de tiempo (Stalder y Kirschbaum, 2012). A esto se añade que los NCC no se han visto directamente afectados por factores de confusión bien conocidos, como el tabaquismo, los medicamentos (incluidos los anticonceptivos orales) y el índice de masa corporal, al contrario que las otras mediciones de cortisol que ya se han comentado (García-Leon et al., 2019). Solo un estudio reciente ha evaluado los NCC en mujeres con síndromes somáticos funcionales, como fatiga crónica, intestino irritable y FM (Fischer et al., 2022), no encontrando diferencias significativas entre este grupo de pacientes en general y controles sanos. Aún se carece de estudios específicos en pacientes con FM donde se utilice la medición del cortisol mediante la concentración de este en el cabello, lo cual podría contribuir a la comprensión de las alteraciones en la regulación del eje HHCA en FM y los factores que la modulan, siendo esta una tarea aún pendiente.

1.2.3. Fenómeno de sensibilización central al dolor en fibromialgia

La sensibilización central abarca varias disfunciones relacionadas con el SNC, que incluyen una alteración del procesamiento sensorial en el cerebro (a menudo una respuesta amplificada ante estímulos de diferente índole), con aumento de la actividad cerebral en áreas que se sabe están involucradas en las sensaciones de dolor agudo (ínsula, corteza cingulada anterior y corteza prefrontal), así como en regiones que no están involucradas en la percepción del dolor agudo (varios núcleos del tronco encefálico, corteza frontal dorsolateral y corteza asociativa parietal) (Seifert y Maihöfner, 2009); mal funcionamiento de los mecanismos

antinociceptivos descendentes (Yarnitsky, 2010); y una excesiva actividad de las vías facilitadoras nociceptivas ascendentes (Staud, Bovee, et al., 2008), las cuales pueden ser activadas además por factores cognitivo-emocionales (catastrofización del dolor, estrés, hipervigilancia, falta de aceptación, pensamientos depresivos, entre otros). En conjunto, en pacientes con una predominancia de sensibilización central y dolor crónico, los mecanismos inhibitorios de dolor no funcionan correctamente y/o los mecanismos facilitatorios están demasiado activos; lo cual resulta en una respuesta exagerada por parte del SNC (dolor intenso a menudo acompañado de otros síntomas, como alteraciones del sueño y respuestas desadaptativas ante estímulos estresores), que puede conllevar hiperalgesia y alodinia, características esenciales de la FM (Nijs et al., 2016).

La sensibilización central se propone como el mecanismo fisiopatológico principal de un conjunto de entidades idiopáticas de dolor crónico, como la FM, el síndrome del intestino irritable, la migraña, o el síndrome de fatiga crónica, entre otros (Kindler et al., 2011; Yunus, 2007; Woolf, 2011). Woolf (2011) la definió operativamente como una amplificación de la señalización neuronal dentro del SNC que provoca hipersensibilidad al dolor. No obstante, este autor señala que la hipersensibilidad al dolor por sí sola no es suficiente para hacer un diagnóstico irrefutable de sensibilización central, ya que no hay un modo directo de medir el flujo sensorial, además de que los cambios periféricos pueden contribuir a la amplificación sensorial, como ocurre con la sensibilización periférica, jugando un rol en el mantenimiento de tal hipersensibilidad al dolor (Woolf, 2011). De ahí que se consideren algunas características de los síntomas del paciente que probablemente indiquen una contribución más central que periférica a la hipersensibilidad al dolor: dolor mediado por el umbral bajo de las fibras A β (a través del bloqueo nervioso o la estimulación eléctrica), una sensibilidad al dolor extendida en áreas del cuerpo sin una patología demostrable, manifestación de *after-sensations* (sensaciones dolorosas que persisten más allá de la aplicación de un estímulo nocivo), una sumación temporal del dolor “más eficiente”, y el mantenimiento del dolor mediante estímulos de baja frecuencia que normalmente no evocan

ningún dolor continuo (den Boer et al., 2019; Woolf, 2011). Muchas de estas características son reflejo de los cambios estructurales y funcionales del SNC fruto de la plasticidad neuronal, los cuales son suficientes para reducir el umbral del dolor, aumentar la magnitud y duración de las respuestas a estímulos nocivos, y permitir que estímulos normalmente inocuos generen sensaciones de dolor (alodinia). Esto sugiere que el dolor no es solo una respuesta a estímulos periféricos o a alguna patología, sino también un reflejo dinámico de la plasticidad neuronal central (Latremoliere y Woolf, 2009). Son varios los mecanismos involucrados en la generación y mantenimiento de la sensibilización central al dolor y que podrían explicar los síntomas anteriormente expuestos. El fenómeno de *windup* es una de las manifestaciones de la sensibilización central del dolor. Consiste en un incremento en los potenciales de acción debido a la frecuencia (y no a la intensidad) de estimulación de las fibras aferentes primarias tipo C. Esto resulta en una expansión de los campos receptivos y en una mayor respuesta de las neuronas nociceptivas espinales ante estímulos dolorosos. El *windup* se inicia segundos después del comienzo de la estimulación y persiste durante la duración del estímulo nociceptivo. Se postula que la activación de sinapsis ineficaces o en reposo, junto con la neuroplasticidad neuronal, subyace a este fenómeno (Staud, 2002; Staud et al., 2001). Otro mecanismo relevante es la potenciación a largo plazo (PLP), que representa un fenómeno tardío en la sensibilización central del dolor. La PLP ocasiona un incremento prolongado en la eficacia de las sinapsis primarias previamente activadas por estímulos nocivos de alta intensidad. Esta forma de sensibilización puede perdurar más allá del estímulo nocivo original, persistiendo durante horas e incluso más tiempo (Ji et al., 2003; Rygh et al., 2005).

Actualmente, la consideración de la sensibilización central como principal mecanismo fisiopatológico de la FM se respalda sobre la evidencia en estas pacientes de menores umbrales y tolerancia al dolor, la existencia de hiperalgesia y alodinia, la mayor facilidad de generar sensibilización al dolor a partir de procesos fisiológicos como el *windup* (en las astas dorsales de la médula espinal), y las respuestas amplificadas de activación cerebral encontradas en la

neuromatriz del dolor durante la evocación experimental de dolor (Gracely et al., 2002, 2004; Montoro et al., 2016; Pujol et al., 2014; Reyes del Paso et al., 2011; Staud, Craggs, et al., 2008). La presencia de dolor neuropático en pacientes con FM no excluye la posibilidad de sensibilización central o viceversa. De hecho, algunos pacientes evolucionan desde un dolor neuropático con signos y síntomas severos, pero locales, hasta una condición de dolor generalizado que no puede explicarse únicamente por el dolor neuropático. En tales casos, la sensibilización central podría explicar esta evolución hacia una condición de dolor generalizado como es el caso de la FM (Icenhour et al. 2017; Nijs et al, 2014).

En nuestra interacción continua con el entorno externo hemos asociado la respuesta de dolor con la presencia de un estímulo dañino periférico, lo cual es clave para la función protectora que tiene el dolor en nuestro organismo, aunque como es bien sabido, la experiencia de dolor no responde únicamente a la presencia de un estímulo nocivo periférico. En palabras de Woolf: “La sensibilización central introduce otra dimensión, una en la que el SNC puede cambiar, distorsionar o amplificar el dolor, aumentando su grado, duración y extensión espacial de una manera que ya no refleja directamente las cualidades específicas de los estímulos nocivos periféricos, sino más bien los estados funcionales particulares de los circuitos en el SNC de la persona” (Woolf, 2011, p. 3).

Para valorar la sensibilización central en diferentes grupos de pacientes se han utilizado imágenes de resonancia magnética estructural y funcional (López-Solá et al., 2014). Sin embargo, dada la dificultad en el acceso de las pruebas de neuroimagen, especialmente durante la evocación simultánea de dolor, el uso de herramientas más accesibles, como las medidas de autoinforme y las pruebas cuantitativas sensoriales han ganado popularidad a la hora de estimar los niveles de sensibilización central (Guler et al., 2020).

1.2.3.1. Medidas de autoinforme para el estudio y evaluación de la sensibilización central en fibromialgia: Inventario de Sensibilización Central.

Aunque cada vez hay más conciencia de que la sensibilización central puede ser de primordial importancia en el desarrollo, persistencia y tratamiento del dolor crónico, su valoración es un desafío clínico, ya que no existe un método infalible de evaluación estándar (Nijs et al., 2014). En los últimos años se han desarrollado medidas de autoinforme para su evaluación, donde destaca el CSI (Central Sensitization Inventory: Mayer et al., 2012; Neblett et al., 2013). Este inventario evalúa aspectos de la sensibilización central, aunque la inclusión de medidas de evaluación física y juicios clínicos por parte de los profesionales de la salud ofrece un mayor potencial para su valoración.

El CSI es un instrumento que no solo evalúa la presencia de sensibilización central, sino también su gravedad y síndromes asociados, con una validez y fiabilidad adecuadas (Mayer et al., 2012; Neblett et al., 2013, 2015, 2017). Las poblaciones objetivo donde se ha utilizado son generalmente aquellas con una condición de dolor crónico supuestamente asociada con sensibilización central, como por ejemplo: dolor músculo-esquelético crónico (Feng et al., 2022); FM, dolor crónico regional, dolor crónico de espalda y/o cuello y artritis reumatoide (Klute et al., 2021; Salaffi, Carotti, et al., 2022; Noda et al., 2022); síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilopatías, dorsopatías, trastornos de los tejidos blandos, síndrome de Ehlers-Danlos (Midenfjord et al., 2021; Guler et al., 2020); síndrome de dolor miofacial, cefaleas tensionales/migrañas, trastorno de estrés postraumático y trastorno de la articulación temporomandibular (Neblett et al., 2015; Danno et al., 2022; Vale Braido et al., 2023; Di Antonio et al., 2023), entre otros. Mayer et al. (2012) mostraron la fortaleza psicométrica, utilidad clínica y validez de constructo del CSI al evaluar los síntomas clínicos relacionados con la sensibilización central en diferentes grupos de pacientes con FM, dolor crónico generalizado y dolor lumbar crónico regional relacionado con el trabajo, observando las puntuaciones más altas del CSI (es decir, mayor severidad de los síntomas) en el grupo de pacientes con FM.

Algunos estudios han abordado la validación del CSI y su asociación con otras variables en pacientes con FM. Por ejemplo, Salaffi, Farah et al. (2022) mostraron la adecuada validez convergente y discriminativa del CSI en FM dada la fuerte asociación de sus valores con los de otras medidas bien establecidas de severidad e impacto de la FM como el FIQR, la modFAS (the modified *Fibromyalgia Assessment Status*, Salaffi et al., 2009) y la PSD (*Polysymptomatic Distress Scale*, Wolfe et al., 2011). Valera-Calero et al. (2022) han reportado igualmente la validez convergente del CSI, además de su asociación positiva con los niveles de ansiedad, depresión y dolor clínico informado por las pacientes durante la realización de actividades cotidianas, y su asociación negativa con umbrales de dolor por presión. Por su parte, Cigarán-Méndez et al. (2023) han informado sobre la relación positiva de los valores del CSI y el dolor clínico en pacientes con FM, explicándose un 27% de la varianza de este por los valores del CSI, en conjunto con la edad y el total de años de dolor reportados por las pacientes. Como se ha comentado anteriormente, en la FM se producen alteraciones endocrinas y autonómicas. Sin embargo, hasta el momento ningún estudio ha analizado la predicción de variables fisiológicas (p.ej., niveles de cortisol y variables cardiovasculares) a partir de las puntuaciones del CSI, simultáneamente con la evaluación del dolor evocado experimentalmente y la severidad clínica.

1.2.3.2. Uso de la algometría para el estudio y evaluación de la sensibilización central en fibromialgia.

La algometría ha demostrado ser un instrumento idóneo para evaluar los procesos de sensibilización central como característica distintiva de la FM (Arendt-Nielsen y Graven-Nielsen, 2003). A través de varios tipos de evocación del dolor en diferentes ubicaciones del cuerpo, esta permite la evaluación y detección de nocicepción anormal (Desmeusles et al., 2003; Graven-Nielsen et al., 1999), y a partir de este examen, estima y cuantifica los posibles mecanismos subyacentes implicados en diferentes condiciones de dolor. Todo esto propicia que dicha evaluación del dolor sea más sensible, específica y exhaustiva (Gracely et al., 2003; Granot et al., 2001). Sin embargo, es necesario su combinación con otras evaluaciones clínicas de dolor

para una mayor precisión diagnóstica, dado que la algometría no es capaz de discriminar con suficiente exactitud entre FM y otras condiciones de dolor similares (Harris et al., 2006).

El umbral y la tolerancia al dolor, definidos como la estimulación mínima para inducir dolor y la estimulación dolorosa máxima que se puede soportar, respectivamente, son las medidas de dolor estático evocado más comunes dentro de la algometría y evalúan la percepción o respuesta al dolor ante un único estímulo en un estado basal nociceptivo (Fischer, 1987). Se ha demostrado ampliamente que ambos son significativamente más bajos en pacientes con FM que en personas sanas, aun cuando se han evaluado bajo diferentes modalidades de dolor (térmica, eléctrica, química o por presión mecánica) (de la Coba et al., 2022). Sin embargo, estos parámetros no se han visto relacionados específicamente con la sensibilización central en FM (Gracely et al., 2003). Para la evaluación de la sensibilización central parece necesaria la medición del aumento de la respuesta de dolor ante una estimulación dolorosa repetida (Woolf, 2011), lo cual puede determinarse mediante medidas dinámicas de dolor (Arendt-Nielsen y Yarnitsky, 2009; Marcuzzi et al., 2017; Staud et al., 2003; Staud, Craggs, et al., 2008). Una cuestión importante, en todo caso, es considerar y medir en dichas evaluaciones el papel moderador de factores psicológicos como la catastrofización del dolor, el miedo al dolor, la ansiedad y la depresión, los cuales tienen una influencia potencial en la capacidad de respuesta al dolor (Geisser et al., 2003; Robinson et al., 2010).

Son varias las medidas dinámicas de dolor evocado que se han desarrollado e implementado en el estudio de la FM. Entre ellas se encuentran la sumación temporal del dolor (STD), el umbral del reflejo de flexión nocivo, sumación espacial del dolor, *after-sensations*, la modulación condicionada del dolor (MCD) y, más recientemente, la sensibilización por dolor evocado lentamente repetido (DELR) (de la Coba et al., 2022). Estas medidas permiten la evaluación de los procesos de sensibilización central previamente comentados, como son el aumento de la actividad de las vías ascendentes del dolor y la disminución de la actividad de los

mecanismos inhibitorios descendentes del dolor, medidos usualmente a través de la STD y la MCD, respectivamente (O'Brien et al., 2018).

Recientemente, nuestro equipo de investigación ha desarrollado el protocolo DELR mencionado anteriormente (de la Coba et al., 2017), el cual podría ofrecer un marcador diagnóstico sencillo que estime la sensibilización al dolor de las pacientes con FM. Dicha sensibilización por DELR resulta de un aumento en las evaluaciones de dolor de las pacientes en respuesta a estímulos repetidos de presión, evocados con una frecuencia de uno cada treinta segundos (de la Coba et al., 2017; 2022). En cuanto a los resultados de su aplicación, se ha encontrado sensibilización por DELR en pacientes con FM y no en mujeres sanas (de la Coba et al., 2017, 2020) ni en pacientes con artritis reumatoide (enfermedad de dolor crónico caracterizada principalmente por sensibilización periférica) (de la Coba, Bruehl, Galvez-Sánchez y Reyes del Paso, 2018), mostrando valores óptimos de precisión diagnóstica que superan el 85%; y permitiendo predecir, además, la intensidad del dolor clínico habitual (de la Coba et al., 2017, 2020). El protocolo DELR se ha aplicado a pacientes con migraña episódica, encontrando sensibilización por DELR (pero en menor medida que en FM) y permitiendo una discriminación significativa entre estos pacientes y personas sanas (de la Coba et al., 2021). Todos estos hallazgos sugieren la utilidad del DELR como índice de sensibilización al dolor que caracteriza a la FM y probablemente también a otras condiciones de dolor por sensibilización central.

Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la respuesta de sensibilización por DELR que se ha visto en pacientes con FM aún se desconocen (de la Coba, Bruehl, Galvez-Sánchez y Reyes del Paso, 2018). Esta sensibilización podría deberse a una alteración en los procesos relacionados con el efecto *windup* y/o a una disminución en la efectividad de los procesos endógenos de modulación del dolor. Previamente, se ha visto una asociación entre la sensibilización por DELR y la STD en pacientes con FM (de la Coba, Bruehl, Galvez-Sánchez y Reyes del Paso, 2018). A pesar de ello estos autores sugirieron la posible intervención de procesos de PLP como mecanismo subyacente de la sensibilización por DELR, antes de

considerar los procesos de *windup*. Esto se debe a que estos procesos de *windup* que subyacen a la STD se producen ante estímulos con una frecuencia de 0,33 Hz (no a frecuencias más bajas) (Price et al., 1972, 1977); y el DELR implica una estimulación repetida a una tasa de 0,03 Hz, frecuencia a la cual es supuestamente imposible que se genere un efecto *windup*. A esta consideración se le añade que, aunque hay tanto una STD mejorada como una sensibilización por DELR en pacientes con FM, solo esta última (DELR) se ha asociado con la sintomatología propia de la FM (específicamente con mayor dolor clínico, fatiga, insomnio y catastrofización del dolor) (de la Coba et al., 2020).

También se ha propuesto que los mecanismos subyacentes a la respuesta por DELR puedan explicarse en parte por las alteraciones en las vías inhibitorias descendentes del dolor en estas pacientes (de la Coba et al., 2021). En este sentido, varios estudios han demostrado que la inhibición endógena del dolor, evaluada mediante el paradigma MCD, se ve notablemente afectada en parte de las pacientes con FM (Lewis et al., 2012; O'Brien et al., 2018). Normalmente, la prueba MCD conlleva la aplicación de dos estímulos concurrentes en áreas corporales contralaterales, donde los estímulos heterotópicos nociceptivos activan el control inhibitorio descendente y producen un fenómeno donde el "dolor inhibe al dolor" (Le Bars et al., 1979; Yarnitsky et al., 2010). El estímulo doloroso sobre el cual se prueba el efecto condicionante se denomina "estímulo de prueba"; el estímulo utilizado para inducir el cambio en la percepción del dolor se denomina "estímulo condicionante"; y el fenómeno a través del cual el estímulo condicionante afecta al estímulo de prueba se denomina "respuesta de modulación condicionada del dolor" (Yarnitsky et al., 2010). La magnitud de la MCD resulta de la diferencia entre el dolor informado (usando la escala numérica o visual) ante el estímulo prueba y el dolor informado cuando este se aplica durante o inmediatamente después del dolor condicionante. Si hay una reducción en las calificaciones del dolor o un aumento en el umbral/tolerancia al dolor cuando la persona se evalúa bajo dolor condicionante, esto sugiere que la capacidad inhibitoria de la persona en la MCD es eficiente (Schoen et al., 2016).

Los sistemas neurobiológicos involucrados en la respuesta de MCD incluyen sistemas serotoninérgicos, opioides y noradrenérgicos (Baba et al., 2012; Lindstedt et al., 2011; Treister et al., 2013), que también participan en el componente psicológico de la experiencia del dolor crónico (p. ej., ansiedad, depresión y catastrofización del dolor) (Horjales-Araujo et al., 2013; Hughes et al., 2004). Esta interacción entre las vías neurobiológicas que sustentan el sistema descendente modulador del dolor y las características psicológicas podría explicar, al menos en parte, la variabilidad interpersonal en la percepción del dolor. En este sentido, algunos estudios han informado que la respuesta de MCD está relacionada con la catastrofización del dolor, problemas del sueño, ansiedad y depresión en personas sanas (Nahman-Averbuch et al., 2016; Staffe et al., 2019; Weissman-Fogel et al., 2008), y con catastrofización del dolor en pacientes con dolor crónico de espalda baja (Christensen et al., 2020). En el caso de estudios en pacientes con FM, Soldatelli et al. (2020) informaron de asociaciones positivas entre la disfunción de la respuesta de MCD y la carga emocional y sintomatología clínica de estas pacientes, específicamente, síntomas depresivos, número de diagnósticos psiquiátricos, catastrofización al dolor y discapacidad por dolor. De forma similar, ya se ha comentado acerca de la asociación de la sensibilización por DELR y la sintomatología clínica de la FM (de la Coba et al., 2017, 2020). Todo esto sugiere que probablemente las respuestas de sensibilización por DELR e inhibitoria por la MCD compartan algunos mecanismos subyacentes que expliquen las similitudes en sus asociaciones con algunos factores clínico-psicológicos. Continuar esta línea de investigación facilitaría la comprensión de los factores que explican la sensibilización por DELR observada en pacientes con FM y, en consecuencia, su futura inclusión en los protocolos de pruebas sensoriales cuantitativas. Ello podría contribuir a la mejora en la evaluación de las alteraciones en la modulación de la percepción del dolor en la FM y, eventualmente, en diferentes condiciones de dolor.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

Profundizar en el estudio de las relaciones de la sensibilización central en FM y su sintomatología clínica con (I) indicadores de neuropatía periférica evaluados a partir de la actividad sudomotora, (II) niveles de cortisol en pelo e (III) influencias descendentes inhibitorias del dolor evaluadas mediante MCD.

Objetivos específicos

1. Examinar si los niveles tónicos de AED, como indicador de actividad simpática y de posible neuropatía periférica, se asocian con la sensibilización por DELR como indicador de sensibilización central en FM, además de analizar la relación de ambos con distintos factores clínicos (p.ej., dolor clínico, depresión, etc.).

2. Determinar la proporción de pacientes con FM que presentan NFF mediante la evaluación de la CEP, y analizar la relación entre la CEP y la severidad de la sintomatología (dolor clínico, depresión, fatiga, etc.) y el nivel de sensibilización central obtenido por el uso de medidas de algometría y de autoinforme.

3. Examinar las alteraciones en la actividad del eje HHCA en FM mediante la medida del cortisol en cabello y su asociación con la cronicidad y severidad de los síntomas de la FM.

4. Estudiar la severidad de los síntomas de sensibilización central en FM, mediante el uso del CSI y el análisis de sus relaciones con variables clínicas, fisiológicas (niveles de cortisol y variables cardiovasculares) y de dolor evocado (umbral, tolerancia al dolor, y sensibilización por DELR), así como comparando las puntuaciones obtenidas en FM con las encontradas en otras condiciones de dolor (artritis reumatoide y migraña) y en personas sanas.

5. Examinar la participación de procesos inhibitorios descendentes de modulación del dolor como posibles mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la respuesta de sensibilización por DELR de las pacientes con FM, explorando su asociación con la respuesta de inhibición del

dolor por MCD, y secundariamente, examinar las relaciones entre la respuesta MCD y factores clínico-psicológicos propios de las pacientes con FM.

A continuación, se muestran los estudios realizados en la presente tesis doctoral, los cuales responden ordenadamente a los objetivos anteriormente expuestos. Los tres primeros estudios se encuentran publicados en revistas de alto impacto indexadas en el *Journal Citation Reports* (JCR) y se muestran en el formato correspondiente a las normas de la revista en la que fueron publicados. El cuarto estudio está bajo revisión y el quinto aún se encuentra en la fase de resultados preliminares.

Como parte de las dos estancias de investigación de la doctoranda en el Instituto de Hematología e Inmunología (La Habana, Cuba), se llevó a cabo un estudio preliminar en pacientes con drepanocitosis (enfermedad hematológica donde el dolor crónico y la fatiga aparecen como síntomas claves) usando el procedimiento DELR. El artículo resultante de este estudio se presenta como anexo en esta tesis y está actualmente enviado a revista.

3. ESTUDIOS

3.1. Estudio 1

Garcia-Hernandez, A., de la Coba, P. y Reyes del Paso, G. A. (2022). Central sensitisation to pain and autonomic deficiencies in fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(6): 1202-209.

Artículo de investigación publicado el 23/06/2022

<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/n280oi>

ABSTRACT

Objective. Fibromyalgia (FM) is associated with central pain sensitisation, autonomic alterations and neuropathy in small nerve fibres. This study aimed to analyse the association between tonic sweating and central pain sensitisation in FM.

Methods. Fifty-eight FM patients and thirty healthy women were assessed in terms of slowly repeated evoked pain (SREP), as a measure of central sensitisation. Sweating was evaluated by skin conductance (SC), as a sympathetic autonomic measure secondarily indexing possible small nerve fibre peripheral neuropathy. Clinical and psychological factors were evaluated through questionnaire measures.

Results. FM patients displayed smaller SC values than healthy controls, and SREP sensitisation was only observed in FM patients. Pain threshold and tolerance were also lower in the patient sample. Clinical symptoms (pain, fatigue, insomnia) only correlated significantly with SREP sensitisation. SC was inversely related to SREP sensitisation, and this association persisted after statistically controlling for levels of catastrophizing and antidepressant use.

Conclusions. These results suggest that central pain sensitisation, proposed as a main pathophysiological mechanism of FM, may depend on sympathetic autonomic deficiencies, suggestive of small nerve fibres neuropathy. Future studies should aim to replicate these results using other central pain sensitisation measures and direct measures of neuropathy or small nerve fibre density.

3.2. Estudio 2

Garcia-Hernandez, A., de la Coba, P. y Reyes del Paso, G. A. (2024). Blunted sudomotor reactivity in fibromyalgia is associated with levels of depression. *Clinical and Experimental Rheumatology*.

Artículo de investigación publicado el 16/02/2024

<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/opyt2o>

ABSTRACT

Objective. Assessment of sudomotor function by distal electrochemical skin conductance (ESC) can provide an index of peripheral neuropathy. This study explored ESC in fibromyalgia (FM) patients, controlling for tricyclic antidepressant use and body mass index, and its association with the clinical severity of the disease.

Methods. ESC, clinical symptoms and an index of central pain sensitisation derived from pressure algometry were explored in thirty-three fibromyalgia patients and 33 healthy women.

Results. ESC was significantly lower in fibromyalgia patients than healthy participants. About 51% of patients exhibited moderate-to-severe ESC dysfunction, indicative of possible neuropathy. However, ESC was not related to any indicators of clinical severity, nor to algometry. ESC only correlated with depression levels; the group differences in ESC disappeared after controlling for depression. Finally, ESC was asymmetric in the overall sample, with lower values seen in the right hand relative to the left one.

Conclusions. The greater prevalence of sudomotor dysfunction in fibromyalgia patients is consistent with the presence of neuropathy in subgroups of patients, and with the basic heterogeneity of the disorder. However, neuropathy does not appear helpful for determining the clinical features of the disorders, or the level of central sensitisation measured by pressure algometry. Future studies including patients with fibromyalgia suffering and not suffering from depression as well as patients with depression but free from chronic pain, are required to identify the role of depression in the observed low ESC levels.

3.3. Estudio 3

Reyes del Paso, G. A., Garcia-Hernandez, A., Contreras-Merino, A. M., Galvez-Sánchez, C. M., de la Coba, P., Montoro, C. I. y Davydov, D. M. (2023). A two-component model of hair cortisol concentration in fibromyalgia: Independent effects of pain chronicity and severity.

European Journal of Pain.

Artículo de investigación publicado el 15/12/2023

<https://doi.org/10.1002/ejp.2223>

ABSTRACT

Background. Fibromyalgia (FM) is a chronic pain disorder of unknown aetiopathogenesis, in which the role of activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HHCA) axis is not clearly established.

Methods. This study analysed the modulatory effects of disease chronicity and severity on cortisol levels. Hair cortisol concentrations (HCC) and clinical evaluation data (pain severity, impact of FM on daily activities, depression, anxiety, fatigue and insomnia) were collected from 47 female patients with FM and 36 healthy women (HW).

Results. The results showed that disease chronicity, with a negative effect, and symptom severity, with a positive effect, were independent predictors of HCC. Patients with a shorter disease duration had higher HCC than patients with a longer disease duration and healthy participants. Furthermore, patients with greater symptom severity had higher HCC than those patients with lower clinical severity and healthy participants. While disease chronicity in FM was associated with a decrease in HCC, clinical severity increased HCC.

Conclusions. These results support the existence of a dysfunction in the regulation of the HHCA axis in FM and its possible contribution to chronic pain development.

Significance. This is the first study to assess hair cortisol concentrations in a specific sample of patients with fibromyalgia (FM). This method is especially useful for the assessment of long-term regular cortisol excretion. Results showed a two-component model for explaining cortisol levels: disease chronicity, with a negative effect, and symptom severity, with a positive effect. This suggests that severe pain/stress evokes higher cortisol levels at earlier stages of FM, while in the longer term a decrease in cortisol levels was observed.

3.4. Estudio 4

García-Hernández, A., Contreras-Merino, A. M., Galvez-Sánchez, C. M., de la Coba, P., Montoro, C. I. y Reyes del Paso, G. A. Central sensitization symptoms are related to cortisol and cardiovascular activity in fibromyalgia: further validation of the Central Sensitization Inventory.

Artículo de investigación en revisión en Clinical Journal of Pain

ABSTRACT

Objective. To investigate the validity of the Central Sensitization Inventory (CSI) in patients with fibromyalgia (FM) via analysis of its predictive (associations with physiological variables, algometry measures and medication use) and discriminative (differentiating between patients with different chronic pain conditions) validity.

Methods. In 43 women with FM and 36 healthy women, hair cortisol concentrations (HCC), cardiovascular variables when sitting, standing and lying down, pressure algometry and clinical variables were measured. For discriminative validity, another 39 women with FM, 40 women with episodic migraine (EM) and 33 women with rheumatoid arthritis (RA) also participated.

Results. In patients with FM, CSI scores correlated positively with HCC, total peripheral resistance and blood pressure (vascular factors), and inversely with inter-beat interval, stroke volume and cardiac output (cardiac factors), heart rate variability and baroreceptor reflex sensitivity (vagal cardiac variables), and pain threshold. Furthermore, CSI scores predicted the use of anxiolytics and opioid medication. Binary logistic regression analyses showed that CSI scores significantly discriminated among the four study groups, with progressively higher scores in FM, EM, RA and healthy participants.

Discussion. This study provides support for the predictive and discriminative validity of CSI in patients with FM. Predictive validity in terms of physiological factors, such as cortisol and cardiovascular variables, could add utility to the CSI as a screener and treatment outcome measure. Furthermore, the CSI has good sensitivity and specificity in the discrimination of patients suffering from different conditions of chronic pain.

3.5. Estudio 5

Garcia-Hernandez, A., de la Coba, P. y Reyes del Paso, G. A. Descending inhibition of pain and sensitization by slowly repeated evoked pain (SREP) in fibromyalgia.

Artículo de investigación en fase de resultados preliminares.

ABSTRACT

Background. The Slowly Repeated Evoked Pain (SREP) protocol has been proposed as a straightforward diagnostic marker for estimating pain sensitization in patients with fibromyalgia (FM). While its pathophysiological mechanisms remain elusive, it appears to be associated with facilitatory ascending pain pathways. However, the potential involvement of descending pain inhibitory mechanisms in SREP sensitization requires elucidation.

Objective. This study aimed to assess the relationship between SREP sensitization and inhibitory conditioned pain modulation (CPM) in patients with FM. Additionally, the CPM response and its association with clinical variables were analyzed.

Methods. Forty-six women diagnosed with FM participated, with 40 ultimately evaluated. The CPM paradigm, utilizing interdigital web pinching as a conditioning stimulus, and the SREP protocol were administered. Questionnaire measures were used to assess clinical and psychological variables.

Results. Pain threshold during interdigital web pinching conditioning was similar to baseline pain threshold. Notably, 25 patients (62.5%) exhibited no inhibitory CPM response. SREP showed a direct correlation with usual pain intensity and an inverse correlation with CPM. A hierarchical regression model identified CPM as the primary predictor of SREP sensitization. Furthermore, CPM correlated inversely with anxiety levels, fatigue, and body pain points.

Conclusions. SREP sensitization in FM patients may partially depend on a lack of descending inhibitory pain influences. Additionally, other physiological processes, such as long-term potentiation in nociceptive spinal pathways, are proposed to underlie the SREP response. These findings support the utility of the SREP protocol as a reliable tool for assessing central sensitization processes in patients with FM.

4. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

El fenotipo clínico de la FM, es decir, las diferentes cualidades clínicas, ubicaciones de los puntos o zonas corporales del dolor, las diversas combinaciones de anomalías sensoriales y las constelaciones de comorbilidades, resulta muy heterogéneo y difiere de una paciente a otra. Desde el marco del modelo biopsicosocial se integra la variabilidad de factores que interactúan entre sí, entre los que se incluyen los componentes epidemiológicos, psicosociales, ambientales y fisiopatológicos, todos ellos influyendo en el cuadro clínico individual concreto de cada paciente. Aumentar el conocimiento sobre el porqué y cómo se generan y desarrollan estos cuadros clínicos individuales es una tarea tan difícil como importante, para poder llegar a una mejor comprensión y aceptación de la FM y, por ende, para una mejora de las estrategias de tratamiento, que aún son limitadas. La presente tesis doctoral ha tenido la pretensión de aportar luz a esta tarea, desde una perspectiva psicofisiopatológica, planteándose como objetivo profundizar en el estudio de las relaciones de la sensibilización central en FM y su sintomatología clínica con (I) indicadores de neuropatía periférica evaluados a partir de la actividad sudomotora, (II) niveles de cortisol en pelo e (III) influencias descendentes inhibitorias del dolor evaluadas mediante MCD. Planteados los objetivos específicos de esta tesis y los respectivos estudios que han procurado responder a ellos, se presenta a continuación la discusión general de los resultados obtenidos.

Los **estudios 1 y 2** estuvieron dirigidos a dar respuesta a los objetivos específicos 1 y 2, respectivamente. Estos estudios pretendieron examinar la relación entre marcadores de sensibilización central e indicadores autonómicos de actividad simpática que pueden ser marcadores de neuropatía periférica, y explorar su relación con la severidad de los síntomas de la FM y la sensibilización central. En este contexto, y conociendo acerca de las evidencias de presencia de NFF en pacientes con FM, en el primer estudio nos planteamos la hipótesis de que las alteraciones en la actividad del SNA, evaluadas mediante los niveles tónicos de AED, como medida de la sudoración e indirectamente de la NFF, se podrían asociar con una mayor

sensibilización central al dolor. En este estudio usamos el índice de sensibilización al dolor por DELR como indicador subrogado de la sensibilización central. Aquí nos encontramos con un problema metodológico, que procuramos controlar en ambos estudios (1 y 2), referido a la alta proporción de pacientes con FM que usan medicamentos antidepresivos (específicamente los tricíclicos), los cuales tienen efectos anticolinérgicos y pueden afectar la sudoración (Barg et al., 1996; Cheshire y Fealey, 2008). Por lo que, en los análisis realizados, se controló el efecto del uso de antidepresivos, además de dividir la muestra en dos grupos según el uso o no de esta medicación.

Como esperábamos, en el **estudio 1**, el grupo de pacientes que estaba bajo toma de medicación antidepresiva mostró una notable reducción de la AED, evidenciando así que los efectos anticolinérgicos secundarios de esta medicación interfieren en la transmisión de la información de las fibras C simpáticas no mielinizadas a través de las terminales colinérgicas en las glándulas sudoríparas (Novak, 2019). De igual forma, parece haber en general una reducción de la AED en las pacientes con FM, pues los niveles de AED fueron significativamente más bajos en el grupo de aquellas que no usaban antidepresivos, en comparación con las participantes sanas, lo cual corroboró los resultados de un estudio previo (Reyes del Paso y de la Coba, 2020).

Hasta ahora, ningún estudio había informado sobre las asociaciones entre los protocolos dinámicos de dolor evocado y las medidas autonómicas en FM. En este primer estudio, encontramos que, tanto en el grupo de pacientes que no tomaban antidepresivos, como en toda la muestra de pacientes (después de controlar estadísticamente el uso de antidepresivos), hubo una clara relación inversa entre el índice de sensibilización al dolor por DELR y los niveles de AED. Los niveles más bajos de AED predijeron una mayor sensibilización al dolor por DELR, incluso después de controlar estadísticamente la catastrofización al dolor, la cual se ha visto relacionada con la respuesta por DELR (de la Coba et al., 2017). Esto podría sugerir que la disfunción autonómica, e indirectamente la NFF, podrían estar involucradas en la hiperexcitabilidad central al dolor de estas pacientes. En cuanto a la sensibilización al dolor por

DELR, en estudios anteriores llevados a cabo por nuestro laboratorio no encontramos asociaciones de esta con variables autonómicas cardiovasculares, tanto simpáticas como parasimpáticas (intervalo entre latidos, variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia, variabilidad de la presión arterial, período de pre-eyección, etc.), siendo la excepción su asociación inversa con la presión arterial (de la Coba, Bruehl, Duschek y Reyes del Paso, 2018). Esta asociación es una manifestación del conocido fenómeno de hipoalgesia relacionada con la presión arterial (es decir, una presión arterial más alta conduce a una menor percepción del dolor), por el cual los aumentos de la presión arterial ejercen una influencia inhibitoria sobre el procesamiento del dolor en el SNC (Bruehl y Chung, 2004; Rau y Elbert, 2001). El hecho de que las variables autonómicas cardiovasculares no se correlacionaran con la sensibilización al dolor por DELR, mientras que la AED sí lo hace, podría sugerir la presencia de neuropatía y su efecto sobre el desarrollo de la sensibilización central. Téngase en cuenta que la neuropatía se observa con más frecuencia en fibras nerviosas pequeñas en ubicaciones periféricas (como las pequeñas terminales nerviosas simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas) que en fibras nerviosas más centrales y más grandes, como las que inervan el nódulo sinusal y el miocardio (Umapathi et al., 2007).

Las alteraciones autonómicas pueden afectar la experiencia del dolor; las fibras aferentes nociceptivas y autónomas suelen actuar juntas y pueden influirse entre sí (Baron et al., 1999, 2002). Por ejemplo, en pacientes con FM, las deficiencias en la función refleja de los barorreceptores podrían explicar algunas de las alteraciones observadas en el control cardiovascular autónomo y también están asociadas con la gravedad de los síntomas clínicos (Furlan et al., 2005; Reyes del Paso et al., 2010, 2011, 2021). La coexistencia de algunas características neuropáticas en FM y la hipótesis de la NFF plantean la cuestión de si parte del dolor en FM podría explicarse por algún fenómeno neuropático (Lawson et al., 2018; Martinez-Lavin et al., 2003). Apoya esta hipótesis la alta frecuencia de síntomas neurológicos presentes en pacientes con FM, algunos de los cuales son de origen autónomo (p.ej., mareos e intolerancia

ortostática, sequedad de boca y ojos, incontinencia urinaria y molestias en la vejiga, sensación de ardor, estreñimiento, disnea, palpitaciones, disfunción sexual, dificultad para tragar, disminución de la sudoración, decoloración de la piel, etc.) (Dolcino et al., 2020).

El padecimiento de dolor es característico de las neuropatías que involucran las fibras finas mielinizadas y fibras amielínicas tipo C; aunque algunas neuropatías que afectan las fibras finas no son dolorosas y otras, especialmente las que afectan a fibras gruesas, causan dolor (Mimenza-Alvarado et al., 2004). En las neuropatías, las neuronas pueden sensibilizarse y activarse espontáneamente (Mimenza-Alvarado et al., 2004), y estas descargas espontáneas de las fibras C sensoriales favorecen la sensibilización de las neuronas del asta dorsal (implicadas en la sensibilización central), lo que aumenta su excitabilidad hasta tal punto que, en última instancia, reaccionan patológicamente a los estímulos normales como si fueran estímulos dolorosos (Woolf, 1999). Sin embargo, esta hipótesis puede ser plausible sólo para un subgrupo de pacientes con FM, dado que la mayoría de los estudios sólo encuentran NFF en subgrupos de pacientes con FM (Doppler et al., 2015; Evdokimov et al., 2019; Giannoccaro et al., 2014; Üçeyler et al., 2013). Esto limita su capacidad para explicar la sensibilización central observada en esta población, lo cual apoya la idea de la heterogeneidad de este síndrome de dolor y la posible existencia de diferentes grupos clínicos (de Tommaso et al., 2011). Por ejemplo, Thieme y Turk (2005) informaron sobre diferentes patrones psicofisiológicos entre subgrupos de pacientes con FM con respuestas de AED altas, moderadas y bajas. El subgrupo psicofisiológico más grande se caracterizó por una reducida frecuencia cardíaca, presión arterial y niveles bajos de actividad muscular y AED, todo lo cual respalda la idea de una deficiencia autonómica en la mayoría de las pacientes con FM. Los niveles más bajos de AED observados en nuestro estudio van en esta misma línea.

En cuanto a la relación de los niveles de AED y de sensibilización al dolor por DELR con la sintomatología clínica de las pacientes con FM, se encontró que esta última se asoció significativa y positivamente con el dolor clínico, fatiga e insomnio, pero no con el umbral y la

tolerancia al dolor, lo que corroboró hallazgos previos (de la Coba et al., 2017, 2020). Por su parte, los niveles de AED sólo mostraron una asociación marginal con el dolor clínico. Estas diferencias podrían explicarse por el hecho de que la fatiga y el insomnio suelen estar relacionados principalmente con la sensibilización central; de hecho, ambos son síntomas típicos de diversos síndromes de sensibilización central (Yunus, 2008, 2015). Para próximos estudios podría ser de utilidad evaluar síntomas adicionales asociados más específicamente con la NFF.

Teniendo en cuenta que la degeneración de los segmentos terminales de las fibras nerviosas finas es una característica común tanto de la NFF como de la disfunción de las glándulas sudoríparas autónomas (Pickering et al., 2020), los niveles de AED podrían estar parcialmente asociados con la magnitud de la NFF. De ahí que los resultados de este primer estudio deben tomarse como preliminares. Para lograr hallazgos concluyentes, sería necesario replicarlo en muestras más grandes de pacientes y con medidas más directas de NFF, como pueden ser la CEP, las pruebas cuantitativas del reflejo axónico sudomotor o biopsias de piel.

El estudio 2 quiso atender las limitaciones y sugerencias del anterior, proponiéndose determinar la proporción de pacientes con FM que presentan NFF, a través de la evaluación de la CEP, usando para ello el dispositivo SUDOSCAN®, y analizar la relación de la CEP con la sintomatología clínica de estas pacientes y su nivel de sensibilización central obtenido por el uso tanto de medidas de algometría (DELR) como de autoinforme (CSI). El SUDOSCAN® es un dispositivo que además de medir la CEP, ofrece una clasificación del grado de disfunción sudomotora según los niveles de CEP: sin disfunción (60/70 a 100 μ S), disfunción moderada (40/50 a 60/70 μ S) o disfunción grave (0 a 40/50 μ S). Una CEP alta se ha asociado con una función normal del sudor y de la inervación de las fibras finas tipo C, mientras que una CEP baja sugiere la presencia de neuropatía periférica o autonómica (Novak, 2016). Hasta la fecha solo dos estudios han hecho uso de esta metodología para abordar el tema de la NFF en FM: Dumolard et al. (2023) y Pickering et al. (2020).

En nuestro estudio, las pacientes con FM mostraron una reducción significativa de la función sudomotora en las manos, en comparación con las mujeres sanas, incluso después de haber controlado el índice de masa corporal (IMC). Dado que la sudoración está controlada por la rama simpática del sistema nervioso autónomo, estos resultados son congruentes con la menor reactividad autónoma observada en pacientes con FM ante factores estresantes físicos y psicológicos (Contreras-Merino et al., 2022; Reyes del Paso y de la Coba, 2020; Reyes del Paso et al., 2011, 2022). Previamente Pickering et al. (2020) encontraron que las pacientes con FM tenían una función sudomotora disminuida solo en la mano dominante en comparación con las mujeres sanas, mientras que en nuestro estudio esta disminución se observó en ambas manos y en menor medida en los pies. De hecho, detectamos disfunción grave de la CEP (CEP de 0 a 40 μ S) sólo en las manos dentro del grupo de pacientes. También observamos una mayor prevalencia de disfunción de la CEP en la muestra de pacientes en comparación con las participantes sanas, lo cual concuerda con estudios previos que observaron una mayor prevalencia de patología de fibras finas en esta condición de dolor crónico (Evdokimov et al., 2019; Üçeyler et al., 2013).

Una fortaleza de este estudio fue el hecho de controlar el uso de los antidepresivos tricíclicos (como la amitriptilina) y el IMC en las participantes. Ya en el estudio 1 se advertía de la influencia de estos en la actividad sudorípara, además de la evidencia de los fuertes efectos anticolinérgicos de los tricíclicos. De ahí que nos planteáramos la pregunta de si los valores más bajos de CEP informados anteriormente en el grupo de pacientes eran atribuibles a la propia FM o al uso de tricíclicos. En cuanto al IMC, que suele ser mayor en pacientes con FM que en personas sanas, y parece estar asociado con la gravedad de los síntomas (Muñoz Ladrón de Guevara et al., 2018, 2022), encontramos una asociación negativa del mismo con la CEP. Después de controlar estas variables, los resultados previamente obtenidos se mantuvieron.

Atendiendo a la clasificación del SUDOSCAN®, la disfunción sudomotora se observó sólo en un subconjunto de pacientes. Específicamente, el 51,51% de las pacientes presentó

disfunción de moderada a grave en al menos una extremidad. Estos resultados están en línea con la ya comentada heterogeneidad en los mecanismos subyacentes a la FM y la existencia de subgrupos fisiopatológicos en esta población (Reyes del Paso et al., 2022; Thieme y Turk, 2005; Yim et al., 2017). La evaluación de la CEP puede ser una herramienta útil para detectar la pérdida de fibras nerviosas finas (Novak, 2016), y al respecto, estudios de revisión han revelado un deterioro de estas fibras (analizado mediante diferentes métodos) en aproximadamente el 50% de las pacientes con FM (Galosi et al., 2021), cifra similar al porcentaje de pacientes con algún grado de disfunción sudomotora encontrado en nuestro estudio. Pickering et al. (2020) observaron niveles reducidos de CEP en la mano dominante en una mayor proporción de pacientes (28%) que en voluntarias sanas (12%), siendo esta prevalencia menor que en nuestro estudio. Por otra parte, en el estudio de Dumolard et al. (2023) en una muestra de 265 pacientes con FM, también se informó de una menor incidencia de valores reducidos de CEP (53/265 casos, es decir, el 20%). Una posible explicación para la mayor prevalencia de disfunción sudomotora en nuestro estudio podría ser la cronicidad de la enfermedad mucho mayor en nuestra muestra de pacientes (alrededor de 21 años) que la informada en los dos estudios ESC anteriores (de 6 a 12 años).

Teniendo en cuenta que en el estudio 1 encontramos una relación significativa entre los niveles de AED (como índice subrogado de neuropatía periférica) y el índice DELR, esperábamos que en el estudio 2 se viera una relación similar entre la CEP y la sensibilización al dolor por DELR. Sin embargo, los niveles de CEP y las medidas de dolor evocado por presión (umbral de dolor, tolerancia y sensibilización al dolor por DELR) no mostraron asociaciones significativas. Puede que esto se explique por las diferencias fisiológicas subyacentes a cada medida utilizada en estos estudios (en el estudio 1 se tomó una medida de actividad basal de la conductancia de la piel, mientras que en el estudio 2 se tomó una medida de reactividad ante un estímulo electroquímico). No obstante, nuestros resultados son coherentes con lo reportado en estudios anteriores donde se ha utilizado también la CEP como medida para evaluar la NFF y se ha

evaluado el dolor experimental. Por ejemplo, Delmotte et al. (2018) evaluaron la CEP y el umbral térmico en 36 pacientes con cáncer, no encontrando relación entre estas dos medidas. Por su parte, Pickering et al. (2020) además de evaluar la CEP, midieron los umbrales de dolor térmico y la respuesta de MCD (marcador fisiológico de sensibilización central) en 50 pacientes con FM en comparación con personas sanas. De forma similar a nuestros resultados, estos autores detectaron niveles de CEP, umbrales de dolor y una MCD significativamente reducidos en el grupo de pacientes, además de ninguna relación relevante entre CEP y las medidas de dolor.

A los resultados anteriores se suma el que en este estudio no se encontró una relación significativa entre la gravedad de la disfunción sudomotora (mediante la evaluación de la CEP) y los síntomas de sensibilización central de las pacientes, evaluados con el CSI. Este resultado no está en consonancia con lo reportado recientemente por Dumolard et al. (2023), quienes encontraron una relación débil pero significativa entre los niveles de CEP en las manos y los síntomas de sensibilización central. Estos resultados contradictorios podrían explicarse por la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas y fisiopatológicas de la FM, la cual puede tener mayor peso en muestras de estudio pequeñas como ha sido nuestro caso. Varios estudios han intentado distinguir diferentes fenotipos según las características psicofisiológicas específicas, intensidad del dolor, sintomatología cognitiva y psicosocial, de determinados subgrupos de pacientes con FM (Giesecke et al., 2003; Rehm et al., 2010; Thieme y Turk, 2005; Üçeyler et al., 2013). Por ejemplo, se pueden distinguir diferentes subgrupos de pacientes en términos de sus perfiles somatosensoriales (signos de sensibilización central, respuesta a la estimulación mecánica, disminución de la sensibilidad a los estímulos térmicos) o comorbilidades psiquiátricas (ansiedad, depresión, impacto de la FM, trastornos del sueño); sin embargo, no se llegan a identificar subgrupos que respondan a un fenotipo que como tal resulte de la combinación de dichos factores (Rehm et al., 2021).

Adicionalmente, parece no haber una relación entre el grado de disfunción sudomotora (según los niveles de CEP) y la sintomatología clínica en general en pacientes con FM. Tanto en

nuestro estudio como en los dos anteriores que han usado metodologías similares a la nuestra (Dumolard et al., 2023, Pickering et al., 2020), se ha reportado la ausencia de correlaciones significativas entre los niveles de CEP y síntomas claves en FM como lo son el dolor clínico, la fatiga, y el insomnio. Además de evaluar el dolor clínico en general, hemos medido también el dolor de origen neuropático usando el NPSI (*Neuropathic Pain Symptom Inventory*, Villoria et al., 2011), y como reportó Dumolard et al. (2023), no encontramos asociaciones significativas de esta medida de autoinforme con los niveles de CEP. Estos resultados son afines a lo reportado por estudios que han utilizado la biopsia de piel para detectar la densidad anormal de las fibras nerviosas epidérmicas (DAFNE; una medida mucho más directa y confiable para el diagnóstico de la NFF) en pacientes con neuropatías periféricas (Lauria et al., 2010; Truini et al., 2010, 2014). Estos estudios concuerdan en que los niveles de DAFNE encontrados en estos pacientes no se relacionan consistentemente con sus informes de dolor. Específicamente, Lauria et al. (2010) recomiendan una evaluación adicional en pacientes con neuropatía de etiologías específicas, cuando se estudia la correlación entre la DAFNE, las medidas validadas de gravedad de la neuropatía y la discapacidad clínica. Y es que la relación entre la sintomatología clínica diversa en FM y las alteraciones fisiológicas que se detectan es mucho más compleja que la presencia o no de una simple correlación significativa. Es importante recordar que la experiencia de dolor implica también un complejo entramado de factores psicológicos, psicosociales y contextuales que podrían estar contribuyendo de algún modo no sólo a la experiencia de dolor en sí, sino también a cómo la persona la informa y transmite a los demás (ya sea coloquialmente en espacios informales de su vida diaria, o por entrevistas o medidas de autoinforme en situaciones de evaluación en el laboratorio).

Un resultado interesante a la vez que importante, arrojado por el estudio 2 fue la correlación inversa y significativa de los niveles de CEP en todas las extremidades con los niveles de depresión en el grupo de pacientes con FM. De modo similar, Dumolard et al. (2023) encontraron una asociación débil pero significativa entre los niveles de CEP (solo en las manos)

y los niveles de depresión. Esta asociación está en línea con hallazgos previos de menor actividad autónoma basal (variables cardiovasculares incluidas algunas controladas por el sistema simpático, como el volumen sistólico y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo) en pacientes con FM con depresión comórbida en comparación con pacientes con FM sin depresión (Reyes del Paso et al., 2022). También se ha informado en pacientes con trastorno depresivo mayor o distimia, de una menor reactividad cardiovascular autónoma en parámetros generales relacionados con la actividad simpática, como la presión arterial sistólica y diastólica, así como en parámetros simpáticos específicos, como el período de pre-eyección, en comparación con participantes sanos (Bair et al., 2021; Duschek et al., 2021).

Al resultado anterior se añade que, cuando los niveles de depresión se controlaron estadísticamente, las diferencias observadas previamente en la CEP desaparecieron entre el grupo de pacientes y las participantes sanas. Hasta aquí, estos resultados apuntan al posible rol de la sintomatología depresiva en la determinación de los niveles de la CEP. Nos cuestionamos entonces si la reducción de la CEP que hemos visto en estas pacientes (y que también ha reportado Pickering et al. (2020) en comparación con participantes sanas), es inherente a la FM, o es una manifestación secundaria de la depresión comórbida que suele acompañar a esta condición de dolor. Para ello, una recomendación imperativa para futuras investigaciones en esta línea ha sido el llevar a cabo estudios que incluyan un grupo control compuesto por personas con depresión clínica, pero sin historial de dolor crónico; o tener al menos en cuenta el controlar estadísticamente la depresión en los análisis que se realicen.

Llegados a este punto podemos inferir que, el que haya subgrupos de pacientes con FM con indicadores de NFF, no implica que ello esté vinculado con el grado de afectación a nivel sintomático y de funcionamiento patológico en los mecanismos centrales de modulación del dolor propios de la FM. Clauw (2015) se cuestionaba en su revisión cuál sería el significado de la NFF en FM, quedando aún pendiente de determinar el impacto real de la pérdida de fibras nerviosas finas en la aparición y presentación de los síntomas de dolor asociados con la FM. Sin embargo,

a la luz de los resultados parece ser que, más que considerarse la NFF como parte de la fisiopatología de la FM o un subtipo distintivo de pacientes con FM, podría considerarse más bien como una condición concurrente incidental o inespecífica que puede coexistir en algunos casos con la FM. Es decir, la NFF puede que sea una patología más probable de desarrollar en condiciones de dolor con patofisiología de base que incumba alteraciones en el sistema nervioso, como es el caso de la FM. Por lo que podría ser esperable, que, en comparación con población sana, las pacientes con FM muestren más tendencia a desarrollar NFF u otras condiciones de dolor neuropático, pero no por ello es necesario que haya una relación directa entre la sintomatología de la FM (en específico la relacionada con la sensibilización central) y una mayor presencia de NFF.

El estudio 3 dio respuesta al tercer objetivo específico de esta tesis, encaminado a examinar las alteraciones de la actividad del eje HHCA en relación con variables clínicas típicas de la FM, así como el análisis de la relación entre los niveles de cortisol y la cronicidad y severidad de los síntomas. Este estudio contó con la ventaja metodológica de medir la actividad del eje HHCA a través del muestreo de los NCC. Como se adelantaba en el capítulo introductorio, este método puede aumentar la solidez de los hallazgos al eliminar los efectos de confusión de los procesos a corto plazo, como son las fluctuaciones no aleatorias (p.ej., diurnas) y aleatorias específicas durante el día. Los resultados iniciales arrojaron que no se observaron diferencias significativas entre los NCC del grupo de pacientes con FM y el grupo de mujeres sanas, por lo que nuestras predicciones no fueron corroboradas, teniendo en cuenta que las revisiones y meta-análisis al respecto apuntan a un hipocortisolismo en FM (Illescas-Montes et al., 2021; Tak et al., 2011; Úbeda-D'Ocasar et al., 2020). Los NCC en el grupo con FM se asociaron significativamente con la severidad y cronicidad de la misma, pero en diferente dirección (positiva e inversa, respectivamente). De ahí que, al controlarse estadísticamente estas variables, se observaron diferencias grupales significativas, donde la dirección de estas dependió del factor a tener en cuenta. Al controlar la cronicidad de la FM, se observaron mayores NCC en el grupo de pacientes

en comparación con las participantes sanas. Este resultado fue congruente con estudios previos que reportaron niveles más altos de cortisol salival en FM. Entre estos, Begum et al. (2022) encontraron niveles más altos de cortisol salival, tanto por la mañana como por la noche en pacientes con FM y en personas con riesgo de desarrollarla. De manera similar, otros estudios también encontraron mayores niveles de cortisol en la FM (Catley et al., 2000; Crofford et al., 1994; Neeck y Riedel, 1999; Pednekar et al., 2020). Todo esto es coherente con el conocido aumento en la activación del eje HHCA y, por ende, de los niveles de cortisol, producidos por el dolor agudo (Dixon et al., 2004; Vachon-Preseau et al., 2013; Yarushkina et al., 2011). Que la persona con FM se enfrente a un el dolor persistente, angustia emocional, alguna discapacidad física y limitaciones en las actividades de la vida diaria, suponen factores activadores del eje HHCA.

A su vez, estos resultados contradicen a los informados por varios estudios que han observado hipocortisolismo en estas pacientes en cuanto al cortisol salival (Coppens et al., 2018; Crofford, 1998; Riva et al., 2010, 2012). El que hayamos encontrado que los NCC disminuyen junto con la duración del trastorno, podría explicar estas discrepancias, lo cual sugiere un proceso de regulación negativa del cortisol en la FM, observado también en estudios previos tanto en la FM (Riva et al., 2010) como en el contexto del estrés crónico (Fries et al., 2005). Esta disminución apoya la idea de la existencia de una disfunción en la regulación del eje HHCA en la FM y su posible contribución al desarrollo del dolor crónico (Eller-Smith et al., 2018; Li y Hu, 2016). Esta asociación negativa entre los NCC y la cronicidad de la FM, se ratificó al encontrar niveles más altos de cortisol en el subgrupo de pacientes con una duración más corta de los síntomas en comparación con los pacientes con una duración más larga y los participantes sanos. Riva et al. (2010) habían encontrado resultados similares al estudiar el cortisol salival en pacientes con FM, en comparación con un grupo de participantes sanos.

Sin embargo, al controlar la severidad de la FM (la cual se asoció positivamente con los NCC), se observaron NCC más bajos en el grupo de pacientes en comparación con el grupo

sano, sugiriendo que los síntomas más graves de FM podrían conducir a niveles más altos de cortisol. Si el dolor induce la activación del HHCA (Dixon et al., 2004; Vachon-Preseau et al., 2013; Yarushkina et al., 2011), entonces se puede predecir que un dolor más intenso y el deterioro del funcionamiento adaptativo relacionado con ello, se asociarán con mayores niveles de cortisol. Por lo tanto, las diferencias en la severidad de la FM afectan los niveles de cortisol y podrían explicar las diferencias grupales observadas entre los estudios.

Por último, esta relación positiva de los NCC con la severidad de la FM (evaluada por el FIQR), se reflejó también con lo reportado por las pacientes en cuanto al estrés percibido, la extensión de las zonas de dolor en el cuerpo y las manifestaciones variadas que presenta su dolor; lo cual corroboró lo encontrado por estudios previos que informaron sobre asociaciones similares entre los niveles de cortisol plasmático y salival y estimaciones de la gravedad del dolor y la calidad de vida en FM (Fischer et al., 2016; Francisco et al., 2017; McLean et al., 2005; Tang et al., 2019).

Los resultados de este estudio sugieren que la cronicidad y severidad de la FM son factores claves que afectan los niveles de NCC. El ajuste de uno u otro factor, como predictores independientes, podría explicar la mayoría de las inconsistencias encontradas entre estudios previos que han comparado los niveles de cortisol entre muestras sanas y pacientes con dolor crónico. Además, estos resultados refuerzan la hipótesis de que las enfermedades crónicas relacionadas con el estrés, como lo es la FM y la fatiga crónica, podrían seguir un desarrollo temporal desde una hiperactivación o activación normal del eje HHCA hasta una hipoactivación del mismo, con niveles consiguientemente más bajos de cortisol (hipocortisolismo) (Kudielka et al., 2009; Miller et al., 2007; Van Houdenhove et al., 2009), acorde al concepto de carga alostática de McEwen (1998). Este concepto se refiere al desgaste que resulta de la hiperactividad o la subactividad crónica de los sistemas alostáticos (p.ej., eje HHCA, SNA y los sistemas cardiovascular, metabólico e inmunológico) por un largo período de tiempo, en el que intentan proteger al organismo respondiendo adaptativamente al estrés interno y externo al cual se

expone este (McEwen, 1998). Fries et al. (2005) propusieron que el hipocortisolismo es una respuesta protectora que amortigua la actividad crónica del eje HHCA y, por lo tanto, reduce los efectos dañinos de la respuesta de los glucocorticoides. Recientemente y en línea con lo anterior, Pednekar et al. (2020) han discutido que la disfunción del cortisol por sí sola no implica un mecanismo fisiopatológico, y que puede ser el resultado de un mecanismo contrarregulador que el cuerpo sigue de forma adaptativa con fines tales como ayudar a la función cognitiva, provocar la síntesis de glucosa o suprimir la inflamación. Los resultados y análisis aquí expuestos aportan más evidencia de la consideración de una disfunción del eje HHCA como consecuencia de la FM, a la vez que factor contribuyente a su mantenimiento.

El estudio 4 dio respuesta al cuarto objetivo de la presente tesis, el cual está dirigido al estudio de la severidad de los síntomas de sensibilización central en FM en relación con variables clínicas, fisiológicas y de dolor evocado, examinando el CSI y su asociación con estas variables, y comparando con otras condiciones de dolor. Para ello, se propuso investigar la validez del CSI en FM, mediante el análisis de su validez predictiva (asociaciones con variables fisiológicas, medidas de algometría y uso de medicamentos) y discriminativa (diferenciando pacientes con FM de pacientes con otras condiciones de dolor crónico y personas sanas). Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que informa de la validez predictiva y discriminativa del CSI en FM, utilizando simultáneamente variables endocrinas (cortisol), autonómicas (cardiovasculares), de algometría (umbral, tolerancia y sensibilización al dolor) y síntomas clínico-psicológicos (dolor clínico, severidad de los síntomas, ansiedad y depresión), así como la comparación con otros grupos de diferentes condiciones de dolor (artritis reumatoide y migraña episódica).

Las hipótesis de este estudio se cumplieron en su totalidad. Como ya se adelantaba en el estudio 3, las alteraciones del eje HHCA se han asociado con síndromes de dolor centralizado (es decir, FM, dolor pélvico crónico, migraña, etc.) (Chang et al., 2009; Lippi y Mattiuzzi, 2017; Tak et al., 2011; Videlock et al., 2009). De ahí que, como se esperaba, en este estudio se observó

una relación positiva entre la gravedad de los síntomas de sensibilización central de las pacientes con FM y sus NCC. En el estudio 3 se reportó que los NCC en la FM pueden explicarse por dos factores independientes, la cronicidad y la severidad de los síntomas. Así pues, resultados similares se encontraron en este estudio 4, dado que se observó que los síntomas de sensibilización central disminuyen a lo largo de la duración de la FM, a la vez que se asociaron positivamente con la gravedad clínica (por ejemplo, con el impacto de la FM en las actividades diarias, el número de puntos de dolor o los niveles de dolor durante la última semana). Estas asociaciones respaldan aún más las relaciones entre las puntuaciones del CSI y los NCC. También como era esperable, los síntomas de sensibilización central se asociaron con la severidad de la FM; lo cual es plausible dado que el CSI incluye ítems relacionados con problemas de la vida diaria, y la sensibilización central en sí misma se relaciona con factores cognitivo-emocionales que incluyen la catastrofización del dolor, la depresión, la hipervigilancia del dolor, la ansiedad o la percepción desadaptativa de la enfermedad (Sluka y Clauw, 2016).

También se observó en este estudio que la gravedad de los síntomas de sensibilización central se asoció positivamente con factores vasculares como la resistencia periférica total y la presión sanguínea, y negativamente con factores cardíacos como el intervalo RR (intervalo entre latidos), el gasto cardíaco y el volumen sistólico, siendo todas estas asociaciones clínicamente plausibles. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas secundarias a la disminución del gasto cardíaco suelen ser mareo, somnolencia, fatiga, dificultades en la capacidad de concentración, agitación, debilidad muscular, alteraciones urinarias, entre otras; todas ellas estrechamente relacionadas con la sintomatología de sensibilización central manifiesta en la FM. Téngase en cuenta, además, que el estrés aumenta la actividad de la mayoría de las variables cardiovasculares (Kamarck y Lovallo, 2003). Sin embargo, ante el mantenimiento crónico del mismo, los mecanismos que apoyan la hemodinámica suelen cambiar (relacionado con la llamada carga alostática que se comentaba anteriormente), implicando por ejemplo que la

dominancia inicial en el control hemodinámico de los factores cardíacos disminuye, mientras que aumenta la relevancia de los factores vasculares (Grossman, 1980; Lucini et al., 2002).

Dentro de esta misma línea de resultados, se encontró también que los síntomas de sensibilización central se asociaron negativamente con la variabilidad del ritmo cardíaco y la sensibilidad barorrefleja, ambos índices conocidos de la actividad vagal (Berntson et al., 2016; Reyes del Paso et al., 2013). Existe amplia evidencia de la disfunción parasimpática en condiciones de dolor crónico y concretamente en la FM (Contreras-Merino et al., 2022; Martínez-Lavin et al., 1998; Rampazo et al., 2024; Reyes del Paso et al., 2010, 2011, 2021, 2022; Tracy et al., 2016). El estrés crónico provoca una reducción de la actividad parasimpática (Eriksen y Ursin, 2004) y explica por qué muchas enfermedades crónicas se caracterizan por una variabilidad del ritmo cardíaco reducida (Chung y Bruehl, 2008). La variabilidad del ritmo cardíaco tiene un valor pronóstico importante en la salud y enfermedad, siendo su disminución un indicador de una salud deteriorada (Dekker et al., 2000; Tsuji et al., 1994). Varios estudios en FM y fatiga crónica (condición que suele coexistir con la FM) han reportado la relación entre los índices bajos de variabilidad del ritmo cardíaco con diferentes características clínicas, como el deterioro del funcionamiento físico, la calidad del sueño y la calidad de vida, y mayor depresión y el dolor (Cohen et al., 2000; Figueroa et al., 2008; Boneva et al., 2007; Burton et al., 2010; Lerma et al., 2011), aunque sin determinar si podría ser una causa o una consecuencia de estas. Por otra parte, la sensibilidad barorrefleja se ha visto notablemente reducida en pacientes con FM (Figueroa et al., 2008; Reyes del Paso et al., 2010; 2021, 2022), y se ha indicado que la hipoalgesia relacionada con esta sensibilidad y la presión sanguínea está significativamente alterada en condiciones de dolor crónico (Bruehl y Chung, 2004; Chung y Bruhel, 2008). Todo ello implica una reducción en la amortiguación barorrefleja del dolor. En general, las asociaciones encontradas entre todas estas variables cardiovasculares y los síntomas de sensibilización central son relevantes dada la interacción conocida entre los sistemas centrales de modulación cardiovascular y del dolor, y la influencia antinociceptiva de la presión sanguínea y de la

sensibilidad barorrefleja en el procesamiento central del dolor (Bruehl y Chung, 2004; Rau y Elbert, 2001; Duschek et al., 2013; Reyes del Paso et al., 2014).

En cuanto a las medidas de algometría, las pacientes con FM mostraron un umbral y tolerancia al dolor significativamente reducidos, así como una sensibilización al dolor por DELR no observada en las participantes sanas. Estos resultados son acordes a los reportados por estudios previos (de la Coba et al., 2017, 2020) y a la hiperalgesia característica en la FM. Entre estas medidas de algometría, solo el umbral del dolor alcanzó una relación estadísticamente significativa con la gravedad de los síntomas de sensibilización central en las pacientes con FM. Esto señala que los síntomas de sensibilización están asociados con una mayor sensibilidad al dolor percibido por parte de estas pacientes, pero no necesariamente con una baja tolerancia a soportar el mismo, ni con procesos experimentales dinámicos de evaluación de la sensibilización al dolor. Llevado este resultado a situaciones de la vida diaria, por ejemplo, en las entrevistas a estas pacientes es frecuente escucharlas referir sobre lo difícil que es el despertar en las mañanas por la rigidez articular y muscular, el cansancio apenas comenzar el día por no haber dormido bien, y la facilidad con que el dolor se manifiesta (sea debido incluso a un abrazo, un mínimo esfuerzo o estímulo que normalmente no supondría malestar); sin embargo, a su vez lidian estoicamente con ello día a día, lo que implica soportar, tolerar esta carga mantenida a pesar de todo, precisamente como respuesta de adaptación a las constantes demandas de su entorno. Volviendo al contexto del laboratorio, varios estudios en pacientes con dolor crónico han encontrado resultados similares utilizando algometría por presión y evaluando los síntomas de sensibilización central a través del CSI. Todos coinciden en que mayores puntuaciones del CSI se asocian significativamente con un menor umbral al dolor, pero no con medidas dinámicas experimentales de dolor evocado como la STD y la MCD (Gervais-Hupé et al., 2018; Kregel et al., 2018; Valera-Calero et al., 2022). Debe tenerse en cuenta el hecho de que evaluar los síntomas asociados a la sensibilización central a través del uso de medidas de autoinforme como el CSI implica un constructo mucho más amplio de sensibilización, que incluye también la

capacidad de respuesta emocional desadaptativa de estas pacientes, donde puede haber mayor influencia de otros factores psicológicos como puede ser la función que el dolor tiene en las vidas de estas pacientes, incluso su componente identitario en algunas de ellas. Todo ello puede hacer que influyan más estas variables biopsicosociales en el reporte de los síntomas (p. ej., como confirmación de su débil estado) que en la respuesta de sensibilización al dolor ante un protocolo de dolor evocado.

Respecto a la validez discriminante del CSI como medida de autoinforme para cuantificar la presencia de síntomas de sensibilización central en diferentes condiciones de dolor crónico, las puntuaciones fueron significativamente más altas para el grupo de pacientes con FM, seguido por las pacientes con migraña episódica y por las pacientes con artritis reumatoide, obteniendo las puntuaciones más bajas el grupo de participantes sanas. En cada caso los niveles de especificidad y sensibilidad del CSI fueron notablemente adecuados. Teniendo en cuenta el valor de corte $CSI \geq 40$ establecido por Neblett et al. (2015, 2017) para sugerir la presencia clínicamente relevante de sensibilización central, encontramos que el 97,6% de los pacientes con FM presentaban sensibilización central, porcentaje muy superior al grupo de pacientes con migraña episódica (32,5%) y AR (15,5%). Estos resultados corroboraron: 1. que la FM se considere como un síndrome arquetípico de sensibilización central al dolor (Clauw, 2014); 2. que la sensibilización central sea un fenómeno bien establecido en la migraña crónica, con evidencia de sensibilización central de leve-moderada en pacientes con migraña episódica (Nihi et al., 2020); y 3. que hay una gravedad subclínica de los síntomas de sensibilización central en pacientes con artritis reumatoide, aunque aún no hay resultados consistentes sobre el peso de la sensibilización central en el procesamiento del dolor en esta enfermedad (Meeus et al., 2012). En general, las puntuaciones del CSI permitieron discriminar entre condiciones de dolor crónico que supuestamente difieren en los niveles de sensibilización central, con valores aceptables de sensibilidad y especificidad, especialmente en la diferenciación de pacientes con FM y migraña

episódica de los otros grupos, resultados estos que validan aún más el CSI y respaldan su uso en condiciones de dolor crónico como la FM.

El principal aporte novedoso de este estudio ha sido mostrar la validez del CSI, en cuanto a factores fisiológicos, lo que le añade valor como herramienta de screening y de seguimiento para valorar la efectividad de los tratamientos en estas pacientes (ya sean farmacológicos, psicoterapéuticos, etc.) encaminados a eliminar, o al menos atenuar, su sintomatología asociada a la SC.

El estudio 5 respondió al quinto objetivo encaminado a examinar la participación de procesos inhibitorios descendentes de la modulación del dolor como posibles mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la respuesta de sensibilización al dolor por DELR de las pacientes con FM. Para ello, este estudio se propuso analizar la relación entre la respuesta de sensibilización por DELR y mecanismos inhibitorios del dolor, a través de la respuesta de MCD, en pacientes con FM. Secundariamente, se propuso explorar la respuesta MCD y su asociación con los síntomas clínicos de las pacientes.

Al no encontrarse diferencias significativas entre los umbrales al dolor sin y con dolor condicionante, se sugirió la presencia de alteraciones en la modulación inhibitoria del dolor en estas pacientes. Esto es consistente con la amplia literatura que sustenta tal alteración en condiciones de dolor crónico, y específicamente en la FM, en comparación con población sana; a la vez que se especifica que una parte de las pacientes no muestra tales deficiencias, es decir, no es un fenómeno generalizable a todas las pacientes con FM (Lewis et al., 2012; O'Brien et al., 2018; Potvin et al., 2016; Shoen et al., 2016). Al respecto, en este estudio se observó que un 62.5% de las pacientes no mostró una respuesta MCD, mientras que el 37.5% sí lo hizo, lo cual apunta a la compleja heterogeneidad fenotípica de la FM. El subgrupo de pacientes sin respuesta MCD mostró un mayor deterioro de sus características clínicas respecto al subgrupo que mostró una adecuada MCD. Las diferencias fueron específicamente significativas en cuanto a la severidad de los síntomas, la fatiga, ansiedad y amplitud del dolor en diferentes zonas corporales.

De hecho, la respuesta de MCD del grupo de pacientes en general se asoció de modo inverso y significativo con la fatiga y el dolor generalizado, dos síntomas claves de la FM. Un estudio reciente de Soldatelli et al. (2021) en pacientes con FM corrobora nuestros resultados, reportando la asociación de la respuesta de MCD deficiente con la severidad de los síntomas clínicos, y con la carga emocional de estas pacientes. Estos autores observaron que el subgrupo de pacientes que no tuvieron una respuesta MCD adecuada, reportaron mayor sintomatología ansiosa-depresiva, catastrofización del dolor e impacto negativo de la FM, en comparación con el subgrupo de pacientes que sí tuvieron una adecuada respuesta MCD. Todo esto sugiere que los déficits observados en la respuesta inhibitoria del dolor en FM podrían estar modulando tanto la severidad de la sintomatología clínica como la propia carga psicológica-emocional de estas pacientes.

El principal resultado del presente estudio fue que, como se esperaba, la respuesta de sensibilización por SREP se asoció inversamente con la respuesta de MCD, lo cual se mantuvo incluso después de controlar estadísticamente aquellas variables potenciales de confusión (catastrofización del dolor e intensidad usual del dolor). Ello sugiere que la sensibilización por DELR podría ser parcialmente explicada por una disfunción en los mecanismos descendentes inhibitorios del dolor. Dicha disfunción permitiría una transmisión más fácil de la información nociceptiva a través de las neuronas sensibilizadas, involucrando a las fibras C y A-delta, así como desde las neuronas que reciben información de mecanorreceptores y aquellas que están ubicadas más profundamente (Tzadok, 2021). La contraparte de un sistema inhibitorio del dolor que no es eficiente es la participación “optimizada” de las vías facilitatorias ascendentes del dolor, dejando entrever por tanto que la alteración de un proceso predispone hacia la “optimización” de otro. Así, los procesos de índole facilitatorio al dolor también parecen estar involucrados en la respuesta de sensibilización al dolor por DELR, dada su asociación (DELR) con la STD (de la Coba, Bruehl, Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2018). Sin embargo, se ha descartado que la respuesta DELR se explique en parte por STD, dado que esta sensibilización al dolor se produce

ante una frecuencia y duración del estímulo mucho más baja y duradera, respectivamente, que excede los parámetros fisiológicos para la evocación del efecto *windup* subyacente a la STD (de la Caba, Bruehl, Galvez-Sánchez & Reyes del Paso, 2018; Price et al., 1972, 1977). Entonces, se sugiere la posible participación de otros procesos facilitatorios del dolor como la PLP mantenida en las vías nociceptivas de la médula espinal, la cual ha sido propuesta como mecanismo celular de amplificación del dolor (agudo y crónico) y como posible base de la hiperalgesia neurogénica (Rygh et al., 2005; Sandkühler, 2000). La PLP se refiere a cambios neuronales que aumentan la eficiencia sináptica y la excitabilidad de las vías neuronales. Estos cambios incluyen adaptaciones tanto a nivel pre-sináptico (mayor producción de neurotransmisores) como postsináptico (mayor afinidad del receptor para unirse a neurotransmisores) (Nijs et al., 2015). Esta sugerencia se basa además en que: 1) en un inicio algunos autores propusieron que los controles inhibitorios descendentes desde el tronco encefálico podrían prevenir la PLP espinal durante y después de la mayoría de los estímulos fisiológicos nocivos (Svendsen et al., 1999; Gjerstad et al., 2001); y 2) posteriormente un estudio en personas voluntarias sanas demostró que la respuesta de MCD resultante de la prueba de estimulación por frío inhibió la amplificación del dolor por la PLP inducida por condicionamiento eléctrico (Xia et al., 2016). También se propone la posible participación de la hiperactivación de la neuromatriz del dolor. Esta se observa en casos de sensibilización central y dolor crónico, donde áreas del cerebro asociadas con sensaciones de dolor agudo muestran mayor actividad (Seifert y Maihöfner, 2009). La PLP de las sinapsis neuronales en la corteza cingulada anterior es un mecanismo adicional que contribuye a este fenómeno (Zhuo, 2007). Considerando todo lo anterior, parece plausible considerar que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la sensibilización al dolor por DELR en las pacientes con FM puedan explicarse por una modulación inhibitoria del dolor alterada, a la vez que por los procesos de PLP, lo cual añadiría valor a la sensibilización por DELR como marcador fiable de sensibilización central.

Por último, es importante el hecho de considerar estos resultados como preliminares dadas las limitaciones que tuvo este estudio. No se contó con un grupo control de personas sanas, lo cual resulta necesario para terminar de comprender la magnitud de la respuesta de MCD en estas pacientes (inicialmente no planificado, puesto que la respuesta de sensibilización al dolor por DELR no se observa en mujeres sanas). También hubiese sido enriquecedor evaluar variables cardiovasculares como la presión sanguínea y la sensibilidad barorrefleja, dadas su asociación con la MCD en personas sanas y en pacientes con FM (p.ej., ver Chalaye et al., 2013, 2014). No obstante, dichas asociaciones se han informado en estudios donde se han utilizado estímulos térmicos (como la prueba de estimulación por frío o calor), los cuales producen por sí mismos cambios cardiovasculares (Bossman et al., 2016; Chalaye et al., 2013, 2014; Streff et al., 2010; Reyes del Paso et al., 2011; 2022); pero no se ha reportado en aquellos estudios en los que se ha utilizado presión mecánica, como sucedió en este.

La presente tesis doctoral presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. Una de las principales se refiere a que todas las muestras de estudio se limitaron a mujeres. Esta decisión se ha justificado dada la considerable diferencia en las tasas de prevalencia de FM entre mujeres y hombres comentada en el capítulo introductorio (Mas et al., 2008); además, la accesibilidad a los pacientes hombres con FM resulta especialmente complicada. Por tanto, los hallazgos actuales no pueden extrapolarse directamente a los hombres. Otra posible limitación es que, aunque de manera general evaluamos aspectos psicológicos como la depresión, ansiedad y catastrofización del dolor, sería aconsejable considerar también la posible contribución de otros factores como la hipervigilancia, las expectativas y otras estrategias de afrontamiento al dolor, en el desempeño de estas pacientes al ser evaluadas en el contexto del laboratorio. También debe considerarse el amplio rango de cronicidad de la FM en las muestras de estudio (aproximadamente 20 años), ya que su evaluación fue retrospectiva y se basó en los propios informes de las pacientes, lo que podría haber introducido sesgos en los datos. Sin embargo, debe aclararse que fue controlada estadísticamente en aquellos estudios donde mostró

su relación significativa con variables claves de exploración (p.ej., con los NCC). En todo caso, puede que los resultados no se repliquen en estudios con pacientes con un rango de cronicidad menor. Un aspecto relevante, y específicamente relacionado con el primer y segundo objetivo de esta tesis, es que en los dos primeros estudios hubiese sido útil evaluar la NFF mediante métodos aún más directos como la biopsia de piel, lo que habría permitido una mejor caracterización de los subgrupos con y sin disfunción en las fibras nerviosas finas. Sin embargo, fue necesario utilizar métodos y herramientas indirectas para su evaluación, ya que la biopsia de piel es un método muy invasivo además de ejecutable sólo en condiciones experimentales muy específicas. Finalmente, el uso de estudios con un diseño transversal y correlacional, limita la obtención de vínculos causales claros. Futuros estudios longitudinales podrían aclarar, por ejemplo, el papel de la NFF y el cortisol en el desarrollo y mantenimiento del dolor en la FM, así como el de otras variables fisiológicas y clínicas en la manifestación de los síntomas de sensibilización central.

5. CONCLUSIONS

Once the results of the present doctoral thesis and their general discussion have been presented, the following conclusions are proposed:

1. It appears that a greater presence of SFN in patients with FM does not directly contribute to the severity of FM symptomatology (specifically those symptoms related to central sensitization). The presence of subgroups of patients with NFF indicators does not imply a link with the degree of symptomatic impairment and pathological functioning in the central pain modulation mechanisms specific to FM. It is possible that, compared to healthy populations, FM patients may have a higher tendency to develop NFF or other neuropathic pain conditions. Therefore, rather than considering NFF as part of FM pathophysiology or a distinctive subtype of FM patients, it may be more appropriate to consider it as an incidental or nonspecific concurrent condition that can coexist in some cases with FM.
2. Studies examining sudomotor activity in FM patients, particularly through measurements of baseline skin conductance and electrochemical skin conductance, should control for variables such as body mass index, use of antidepressant medications (especially those with greater anticholinergic effects), and depressive symptoms. Specifically, depressive mood appears to play a significant role in determining electrochemical skin conductance levels in these patients. The reduction in electrochemical skin conductance levels compared to healthy populations (also observed in other studies) may be inherent to FM or rather a secondary manifestation of comorbid depression commonly associated with this pain condition.
3. Additional evidence is provided to consider dysfunction of the HPA axis as a factor associated with FM severity. Additional evidence is provided to consider dysfunction of the HPA axis as a factor associated with FM severity. The hypothesis that FM (as a chronic

stress-related condition) follows a temporal development from HPA axis hyperactivation to hypoactivation is corroborated, with consequently lower cortisol levels in patients with prolonged chronicity. The chronicity and severity of FM emerge as key factors affecting cortisol levels as independent predictors. Failure to control for these factors could explain most of the inconsistencies found between previous studies comparing cortisol levels between samples of healthy individuals and patients with chronic pain.

4. The severity of central sensitization symptoms in patients with FM appears to be closely related to physiological factors of endocrine and cardiovascular nature, although the causal direction of these relationships is not fully understood. Deficiencies in central pain modulation in these patients (inferred experimentally) do not directly reflect their symptomatology associated with central sensitization. It could be due to the influence of physiological factors such as those mentioned, as well as others of psychological and contextual nature. It is important to differentiate between inferring the presence and magnitude of nociceptive processes based on central sensitization, through the use of static and dynamic measures of evoked pain, and assessing symptoms associated with central sensitization through the use of self-report measures such as the CSI. The latter encompasses a much broader construct that also includes the capacity for maladaptive emotional response in these patients, where other psychological factors may have a greater influence, such as the role of pain in their lives, including its identity component in some cases. All of this points to the need for both types of assessment to have a comprehensive and more complete understanding of the phenomenon of central sensitization in these patients.
5. The predictive and discriminatory capacity of the CSI to quantify the presence of central sensitization symptoms in different chronic pain conditions, specifically in FM, is confirmed. This adds value to the CSI as a screening and monitoring tool to assess the

effectiveness of treatments in these patients that aimed at eliminating or at least attenuating their symptomatology associated with central sensitization.

6. Although involvement of pain facilitatory pathways in the sensitization response by SREP (given its relation to temporal summation processes of pain) may be assumed, it also appears that this response could be explained by inhibitory mechanisms similar to those underlying CPM response (i.e., by alteration of descending pain inhibitory pathways in FM patients).
7. A step forward is taken towards affirming that pain sensitization by SREP, observed in FM patients, may be associated with central sensitization processes inherent to FM (either increased facilitation and/or altered pain inhibition), adding value to the SREP protocol as a dynamic measure of evoked pain to assess central sensitization in this pain condition and potentially in other related syndromes.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

A raíz de lo presentado hasta aquí, se plantean a continuación algunas perspectivas de líneas de investigación futuras que continúen contribuyendo a la profundización del estudio de las relaciones entre las alteraciones fisiopatológicas en la FM:

1. Extender los estudios realizados en esta tesis doctoral a pacientes hombres con FM, aunque la accesibilidad a estos sea mucho más limitada. Ello podría arrojar más luz sobre la comprensión de la FM en su totalidad. Además, permitiría enfoques de tratamiento más efectivos en este grupo de pacientes, ya sea por sus potenciales similitudes o diferencias a lo entendido hasta ahora en las mujeres con FM, cuestión que aún no ha sido explorada.
2. Evaluar la CEP (como indicador de presencia de NFF) en pacientes con FM con y sin diagnóstico clínico de depresión y en personas sin historial de dolor crónico y con diagnóstico de depresión, como grupo control. La comparación de estos grupos podría esclarecer si la presencia de la NFF (que se ha visto en una parte de las pacientes con FM), es inherente a la FM, o es más bien una manifestación secundaria de la depresión comórbida que suele acompañar a esta condición de dolor.
3. Realizar estudios longitudinales en personas con diagnóstico reciente de FM, que permitan esclarecer el papel de la NFF y el nivel de cortisol en el desarrollo y mantenimiento del dolor en la FM, así como el de otras variables fisiológicas y clínicas que han mostrado tener una estrecha relación con la manifestación de los síntomas de sensibilización central de estas pacientes.
4. Incluir en la evaluación de los resultados de los tratamientos en FM (evaluando pre-, durante y post- tratamiento) variables endocrinas, autonómicas, de afectación neuropática, de sensibilización central y psicológicas, todas en su conjunto. De este modo se podría conocer cuál es el margen de maniobra con los distintos sistemas afectados en FM, y adaptar el tratamiento según el perfil de cada paciente, dada la marcada heterogeneidad inherente de la FM.

5. Explorar la respuesta de sensibilización por DELR usando simultáneamente técnicas de neuroimagen, lo cual permitirá detectar las regiones cerebrales de la matriz del dolor que se activan durante la ejecución del protocolo DELR. Esto esclarecería significativamente el grado de participación de los mecanismos de sensibilización cerebral y/o espinal en la respuesta de sensibilización por DELR en pacientes con FM. Sigue pendiente y sería interesante registrar, además, variables cardiovasculares, especialmente las relacionadas con el control de la presión sanguínea, durante la ejecución de los protocolos DELR y de MCD, lo cual permitiría determinar la influencia de estas variables sobre los mecanismos de procesamiento del dolor.
6. Replicar el estudio 5 añadiendo una muestra de mujeres sanas como grupo control, con el fin de determinar la magnitud de la afectación de la respuesta MCD en las pacientes con FM.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal, V. R., McBeth, J., Zakrzewska, J. M., Lunt, M. y Macfarlane, G. J. (2006). The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *International Journal of Epidemiology*, 35(2), 468-476.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyi265>
- Amsterdam, D. y Buskila, D. (2021). Etiology and Triggers in the Development of Fibromyalgia. En JN Ablin y Y Shoenfeld (Eds.), *Fibromyalgia Syndrome* (págs. 17-32). Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-78638-0_3
- Anand, K. J. (1998). Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Neonatology*, 73(1), 1-9. <https://doi.org/10.1159/000013953>
- Arendt-Nielsen, L. y Graven-Nielsen, T. (2003). Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 7, 355-361.
<https://doi.org/10.1007/s11916-003-0034-0>
- Arendt-Nielsen, L. y Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The Journal of Pain*, 10(6), 556-572.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.02.002>
- Auvinet, B. y Chaleil, D. (2012). Identification of subgroups among fibromyalgia patients. *Reumatismo*, 64(4), 250-260. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.212.250>
- Baba, Y., Kohase, H., Oono, Y., Fujii-Abe, K. y Arendt-Nielsen, L. (2012). Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *European Journal of Pain*, 16(8), 1137-1147. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00129.x>
- Bailly, F. (2021). The challenge of differentiating fibromyalgia from small-fiber neuropathy in clinical practice. *Joint Bone Spine*, 88(6), 105232.
<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105232>

- Bair, A., Marksteiner, J., Falch, R., Ettinger, U., Reyes del Paso, G. A. y Duschek, S. (2021). Features of autonomic cardiovascular control during cognition in major depressive disorder. *Psychophysiology*, 58(1), e13628. <https://doi.org/10.1111/psyp.13628>
- Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: a review. *World Journal of Diabetes*, 6(2), 296. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.296>
- Barg, T., Wolfersdorf, M. y Ruppe, A. (1996). The influence of various antidepressants on heart rate and electrodermal activity during psychophysiological examinations of depressive patients. *Pharmacopsychiatry*, 29(6), 216-219. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979574>
- Baron, R., Levina, J.D. y Fields, H.L. (1999). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle and Nerve*, 22, 678-695.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199906\)22:6<678::AID-MUS4>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199906)22:6<678::AID-MUS4>3.0.CO;2-P)
- Baron, R., Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D. y Wasner, G. (2002). Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *The Lancet*, 359(9318), 1655-1660.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)08589-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08589-6)
- Barsky, A. J. y Borus, J. F. (1999). Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130(11), 910-921.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>
- Bartley, E. J., Robinson, M. E. y Staud, R. (2018). Pain and fatigue variability patterns distinguish subgroups of fibromyalgia patients. *The Journal of Pain*, 19(4), 372-381.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.014>.
- Baum, A. y Grunberg, N. (1995). Measurement of stress hormones. En S Cohen, RC Kessler y LG Underwood (Eds.), *Measuring stress: A guide for health and social scientists* (págs., 193–212). New York, Oxford University Press.

- Begum, N., Taylor, J. R., Brown, C., Rajan, J., Keevil, B., Pye, E., Rainey, T. y Jones, A. (2022). Morning and evening salivary cortisol levels in patients with chronic widespread pain and those at high risk. *European Journal of Pain*, 26(1), 197–206.
<https://doi.dorg/10.1002/ejp.1854>
- Benedek, M. y Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *Journal of Neuroscience Methods*, 190(1), 80-91.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.04.028>
- Bennett, E. J., Tennant, C. C., Piesse, C., Badcock, C. A. y Kellow, J. E. (1998). Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut*, 43(2), 256-261.
<https://doi.org/10.1136/gut.43.2.256>
- Berntson, G. G., Quigley, K. S. y Lozano, D. (2007). Cardiovascular psychophysiology. En JT Cacioppo, LG Tassinary y GG Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (págs. 183-215). Cambridge University Press.
- Blumenstiel, K., Gerhardt, A., Rolke, R., Bieber, C., Tesarz, J., Friederich, H. C., Friederich, H. C., Eich, W. y Treede, R. D. (2011). Quantitative sensory testing profiles in chronic back pain are distinct from those in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 27(8), 682-690.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182177654>
- Boneva, R. S., Decker, M. J., Maloney, E. M., Lin, J. M., Jones, J. F., Helgason, H. G., Heim, C. M., Rye, D. B. y Reeves, W. C. (2007). Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Autonomic Neuroscience*, 137(1-2), 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.08.002>
- Bossmann, T., Brauner, T., Lowak, H., Anton, F., Forster, C. y Horstmann, T. (2016). Reliability of conditioned pain modulation for the assessment of endogenous pain control pathways. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 22(3-4), 155-161.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.npbr.2016.09.001>

- Bradley, L. A. (2008). Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 6-13.
- Bruehl, S. y Chung, O. Y. (2004). Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(4), 395-414.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.06.004>
- Buchmann, S. J., Penzlin, A. I., Kubasch, M. L., Illigens, B. M. W. y Siepmann, T. (2019). Assessment of sudomotor function. *Clinical Autonomic Research*, 29, 41-53.
<https://doi.org/10.1007/s10286-018-0530-2>
- Burke, N. N., Finn, D. P., McGuire, B. E. y Roche, M. (2017). Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *Journal of Neuroscience Research*, 95(6), 1257-1270.
<https://doi.org/10.1002/jnr.23802>
- Burton, A. R., Rahman, K., Kadota, Y., Lloyd, A. y Vollmer-Conna, U. (2010). Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in a case-control study of chronic fatigue syndrome. *Experimental Brain Research*, 204, 71-78.
<https://doi.org/10.1007/s00221-010-2296-1>
- Butcher, J. N., Dahlstrom, W. G., Graham, J. R., Tellegen, A. y Kaemmer, B. (2001). The Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2): Manual for administration and scoring. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G. y Trillo-Mata, J.L. (2017). Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Medicina Clínica*, 149, 441-448.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>
- Cambra, G. C. (2009). Estrés y dolor crónico: una perspectiva endocrinológica. *Reumatología Clínica*, 5, 12-14. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.04.001>

- Caro, X. J. y Winter, E. F. (2014). Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis & Rheumatology*, 66(7), 1945-1954. <https://doi.org/10.1002/art.38662>
- Catley, D., Kaell, A. T., Kirschbaum, C. y Stone, A. A. (2000). A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 13(1), 51-61. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200002\)13:1<51:AID-ART8>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200002)13:1<51:AID-ART8>3.0.CO;2-Q)
- Chalaye, P., Devoize, L., Lafrenaye, S., Dallel, R. y Marchand, S. (2013). Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain*, 154(8), 1377-1382. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.027>
- Chalaye, P., Lafrenaye, S., Goffaux, P. y Marchand, S. (2014). The role of cardiovascular activity in fibromyalgia and conditioned pain modulation. *Pain*, 155(6), 1064-1069. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.023>
- Chang, L., Sundaresh, S., Elliott, J., Anton, P. A., Baldi, P., Licudine, A., Mayer, M., Vuong, T., Hirano, M., Naliboff, B. D., Ameen, V. Z. y Mayer, E. A. (2009). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 21(2), 149-159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x>
- Cheshire, W. P. (2020). Sudomotor dysfunction. *Seminars in Neurology*, 40(5), 560-568. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713847>
- Cheshire, W. P. y Fealey, R. D. (2008). Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 31, 109-126. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831020-00002>
- Christensen, K. S., O'Sullivan, K. y Palsson, T. S. (2020). Conditioned pain modulation efficiency is associated with pain catastrophizing in patients with chronic low back pain. *The Clinical Journal of Pain*, 36(11), 825-832. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000878>

- Chrousos, G. P. y Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267(9), 1244-1252.
<https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>
- Chung, O. Y. y Bruehl, S. (2008). The impact of blood pressure and baroreflex sensitivity on wind-up. *Anesthesia & Analgesia*, 107(3), 1018-1025.
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31817f8dfe>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547-1555.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Clauw, D.J. (2015). Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(1), 6-19.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.024>
- Cleare, A. J. (2003). The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocrine Reviews*, 24(2), 236-252. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0014>
- Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y. y Buskila, D. (2000). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29(4), 217-227.
[https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(00\)80010-4](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80010-4)
- Contreras-Merino, A. M., Davydov, D. M., Galvez-Sánchez, C. M. y Reyes del Paso, G. A. (2022). Blunted short-term autonomic cardiovascular reactivity to orthostatic and clinostatic challenges in fibromyalgia as an indicator of the severity of chronic pain. *International Journal of Psychophysiology*, 175, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.03.001>
- Coppens, E., Kempke, S., Van Wambeke, P., Claes, S., Morlion, B., Luyten, P. y Van Oudenhove, L. (2018). Cortisol and subjective stress responses to acute psychosocial stress in fibromyalgia patients and control participants. *Psychosomatic Medicine*, 80(3), 317-326.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000551>

- Coppens, E., Van Wambeke, P., Morlion, B., Weltens, N., Giao Ly, H., Tack, J., Luyten, P. y Van Oudenhove, L. (2017). Prevalence and impact of childhood adversities and post-traumatic stress disorder in women with fibromyalgia and chronic widespread pain. *European Journal of Pain*, 21(9), 1582-1590. <https://doi.org/10.1002/ejp.1059>
- Crofford, L. J. (1998). The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57(2), S67-S71. <https://doi.org/10.1007/s003930050239>
- Crofford, L. J., Pillemer, S. R., Kalogeras, K. T., Cash, J. M., Michelson, D., Kling, M. A., Sternberg, E. M., Gold, P. W., Chrousos, G. P. y Wilder, R. L. (1994). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 37(11), 1583-1592. <https://doi.org/10.1002/art.1780371105>
- Danno, D., Wolf, J., Ishizaki, K., Kikui, S., Hirata, K. y Takeshima, T. (2022). Cranial autonomic symptoms in migraine are related to central sensitization: a prospective study of 164 migraine patients at a tertiary headache center. *BMC Neurology*, 22(89), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02610-8>
- de la Coba, P., Bruehl, S. y Reyes del Paso, G.A. (2021). Slowly repeated evoked pain (SREP) as a central sensitization marker: a study in episodic migraine patients. *Scientific Reports*, 11, 4582. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84157-1>
- de la Coba, P., Bruehl, S. y Reyes del Paso, G.A. (2020). Addition of slowly repeated evoked pain responses to clinical symptoms enhances fibromyalgia diagnostic accuracy. *Pain Medicine*, 21(12), 3479-3487 <https://doi.org/10.1093/pm/pnz346>
- de la Coba, P., Bruehl, S., Duschek, S. y Reyes del Paso, G. A. (2018). Blood pressure-related pain modulation in fibromyalgia: Differentiating between static versus dynamic pain indicators. *International Journal of Psychophysiology*, 134, 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.10.006>

- de la Coba, P., Bruehl, S., Galvez-Sánchez, C. M. y Reyes del Paso, G. A. (2018). Slowly repeated evoked pain as a marker of central sensitization in fibromyalgia: diagnostic accuracy and reliability in comparison with temporal summation of pain. *Psychosomatic Medicine*, 80(6), 573-580. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000599>
- de la Coba, P., Bruehl, S., Moreno-Padilla, M. y Reyes del Paso, G.A. (2017). Responses to slowly repeated evoked pain stimuli in fibromyalgia patients: evidence of enhanced pain sensitization. *Pain Medicine*, 18(9), 1778-1786. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw361>
- de la Coba, P., Montoro, C. I., Reyes del Paso, G. A. y Galvez-Sánchez, C. M. (2022). Algometry for the assessment of central sensitisation to pain in fibromyalgia patients: A systematic review. *Annals of Medicine*, 54(1), 1403-1422. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2075560>
- de Souza, J. B., Goffaux, P., Julien, N., Potvin, S., Charest, J. y Marchand, S. (2009). Fibromyalgia subgroups: Profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire: A preliminary study. *Rheumatology International*, 29, 509–515. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0722-5>
- de Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., Iannone, F., Lamberti, P. y 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>
- Deary, V., Chalder, T. y Sharpe, M. (2007). The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. *Clinical Psychology Review*, 27(7), 781-797. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.002>
- Dekker, J. M., Crow, R. S., Folsom, A. R., Hannan, P. J., Liao, D., Swenne, C. A. y Schouten, E. G. (2000). Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Circulation*, 102(11), 1239-1244. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.11.1239>

- Delmotte, J. B., Tutakhail, A., Abdallah, K., Reach, P., D'Ussel, M., Deplanque, G., Beaussier, H. y Coudoré, F. (2018). Electrochemical skin conductance as a marker of painful oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Neurology Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1254602>
- den Boer, C., Dries, L., Terluin, B., van der Wouden, J. C., Blankenstein, A. H., van Wilgen, C. P., Lucassen, P. y van der Horst, H. E. (2019). Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: a systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *Journal of Psychosomatic Research*, 117, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.12.010>
- Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P. y 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>
- Di Antonio, S., Arendt-Nielsen, L., Ponzano, M., Bovis, F., Torelli, P., Pelosin, E., Finocchi, C. y Castaldo, M. (2023). Migraine patients with and without neck pain: Differences in clinical characteristics, sensitization, musculoskeletal impairments, and psychological burden. *Musculoskeletal Science and Practice*, 66, 102800. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2023.102800>
- Dixon, K. E., Thorn, B. E. y Ward, L. C. (2004). An evaluation of sex differences in psychological and physiological responses to experimentally-induced pain: A path analytic description. *Pain*, 112(1), 188-196. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.08.017>
- Docampo, E., Collado, A., Escaramís, G., Carbonell, J., Rivera, J., Vidal, J., Alegre, J., Rabionet, R. y Estivill, X. (2013). Cluster analysis of clinical data identifies fibromyalgia subgroups. *PLoS One*, 8(9), e74873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074873>.
- Dolcino, M., Tinazzi, E., Puccetti, A. y Lunardi, C. (2020). Gene expression profiling in fibromyalgia indicates an autoimmune origin of the disease and opens new avenues for

- targeted therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1814.
<https://doi.org/10.3390/jcm9061814>
- Doppler, K., Rittner, H. L., Deckart, M. y Sommer, C. (2015). Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*, 156(11), 2319-2325.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000285>
- Dubin, A. E. y Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3760-3772. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Dumolard, A., Lefaucheur, J. P., Hodaj, E., Liateni, Z., Payen, J. F. y Hodaj, H. (2023). Central Sensitization and Small-fiber Neuropathy are Associated in Patients with Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 39(1), 8-14.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000001085>
- Duschek, S., Bair, A., Hoffmann, A., Marksteiner, J., Montoro, C. I. y Reyes del Paso, G. A. (2021). Cardiovascular variability and reactivity in major depressive disorder. *Journal of Psychophysiology*, 35(4), 243-256. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000277>
- Duschek, S., Werner, N. S. y Reyes Del Paso, G. A. (2013). The behavioral impact of baroreflex function: a review. *Psychophysiology*, 50(12), 1183-1193.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12136>
- Ellaway, P. H., Kuppuswamy, A., Nicotra, A. y Mathias, C. J. (2010). Sweat production and the sympathetic skin response: Improving the clinical assessment of autonomic function. *Autonomic Neuroscience*, 155(1-2), 109-114.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.01.008>
- Eller-Smith, O. C., Nicol, A. L. y Christianson, J. A. (2018). Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12(35), 1-18. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00035>

- Eriksen, H. R. y Ursin, H. (2004). Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *Journal of Psychosomatic Research*, 56(4), 445-448.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00629-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00629-9)
- Evdokimov, D., Frank, J., Klitsch, A., Unterecker, S., Warrings, B., Serra, J., Papagianni, A., Saffer, N., Meyer, C., Kampik, D., Malik, R. A., Sommer, C. y Üçeyler, N. (2019). Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Annals of Neurology*, 86(4), 504-516. <https://doi.org/10.1002/ana.25565>
- Feng, B., Hu, X., Lu, W. W., Wang, Y. y Ip, W. Y. (2022). Cultural Validation of the Chinese Central Sensitization Inventory in Patients with Chronic Pain and its Predictive Ability of Comorbid Central Sensitivity Syndromes. *Journal of Pain Research*, 15, 467-477.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S348842>
- Figueroa, A., Kingsley, J. D., McMillan, V. y Panton, L. B. (2008). Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 28(1), 49-54. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2007.00776.x>
- Fischer, A. A. (1987). Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain*, 30(1), 115-126.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)90089-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)90089-3)
- Fischer, S., Doerr, J. M., Strahler, J., Mewes, R., Thieme, K. y Nater, U. M. (2016). Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome—The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 68-77.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.018>
- Fischer, S., Skoluda, N., Ali, N., Nater, U. M. y Mewes, R. (2022). Hair cortisol levels in women with medically unexplained symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 146, 77-82.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.12.044>
- Francisco, K. R., de Oliveira, X., Crege, D. R., Souza, A. L., Borghi, F., Ferreira, H. A., Pires da Rocha, M. C., Imasato, H., da Silva, P. C. y Grassi Kassinse, D. M. (2017). Fibromyalgia

- and vibratory platform exercise: Cortisol improvement and women's quality of life. *Current Research: Integrative Medicine*, 2(2), 17-20. <https://doi.org/10.4172/2529-797x.1000019>
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J. y Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010-1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>
- Furlan, R., Colombo, S., Perego, F., Atzeni, F., Diana, A., Barbic, F., Porta, A., Pace, F., Malliani, A. y Sarzi-Puttini, P. (2005). Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 32(9), 1787-1793.
- Galosi, E., Truini, A. y Di Stefano, G. (2022). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fibre impairment in patients with fibromyalgia. *Diagnostics*, 12(5), 1135. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051135>
- Galvez-Sánchez, C. M. y 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., Duschek, S. y Reyes del Paso, G.A. (2024). Is reduced health-related quality of life a primary manifestation of fibromyalgia? A comparative study with rheumatoid arthritis. *Psychology & Health*, 39(4), 517–535. <https://doi.org/10.1080/08870446.2022.2085705>
- Garcia-Leon, M. A., Peralta-Ramirez, M. I., Arco-Garcia, L., Romero-Gonzalez, B., Caparros-Gonzalez, R. A., Saez-Sanz, N., Santos-Ruiz, A. M., Montero-Lopez, E., Gonzalez, A. y Gonzalez-Perez, R. (2019). Hair cortisol concentrations in a Spanish sample of healthy adults. *PLoS One*, 13(9), e0204807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221883>
- Geenen, R., Jacobs, J. W. y Bijlsma, J. W. (2002). Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics*, 28(2), 389-404. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(01\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(01)00009-6)

- Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B. y 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)
- Gerhardt, A., Eich, W., Treede, R. D. y Tesarz, J. (2017). Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia. *Pain*, 158(3), 430-439. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000777>
- Gervais-Hupé, J., Pollice, J., Sadi, J. y Carlesso, L. C. (2018). Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 37, 3125-3132. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4279-8>
- Ghavidel-Parsa, B. y Bidari, A. (2023). The crosstalk of the pathophysiologic models in fibromyalgia. *Clinical Rheumatology*, 42(12), 3177-3187. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06778-3>
- Giannoccaro, M. P., Donadio, V., Incensi, A., Avoni, P., y Liguori, R. (2014). Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle & Nerve*, 49(5), 757-759. <https://doi.org/10.1002/mus.24156>
- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X., Tian, T. X., Gracely, R. H. y Clauw, D. J. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis & Rheumatism*, 48(10), 2916-2922. <https://doi.org/10.1002/art.11272>
- Gjerstad, J., Tjølsen, A. y Hole, K. (2001). Induction of long-term potentiation of single wide dynamic range neurones in the dorsal horn is inhibited by descending pathways. *Pain*, 91(3), 263-268. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00448-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00448-6)
- Gonzalez, B., Novo, R. y Peres, R. (2020). Personality and psychopathology heterogeneity in MMPI-2 and healthrelated features in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Psychology*, 62(2), 203-210. <https://doi.org/10.1111/sjop.12694>

- Gracely, R. H., Grant, M. A. y Giesecke, T. (2003). Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17(4), 593-609.
[https://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00036-6](https://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00036-6)
- Gracely, R.H., Geisser, M.E., Giesecke, T., Grant, M.A.B., Petzke, F., Williams, D.A. y Clauw, D.J. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, 127, 835, 843. <https://doi.org/10.1093/brain/awh098>
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M. y Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatology*, 46(5), 1333-1343. <https://doi.org/10.1002/art.10225>
- Granot, M., Buskila, D., Granovsky, Y., Sprecher, E., Neumann, L. y Yarnitsky, D. (2001). Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clinical Neurophysiology*, 112(10), 1881-1887.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00646-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00646-0)
- Graven-Nielsen, T., Sørensen, J., Henriksson, K. G., Bengtsson, M. y Arendt-Nielsen, L. (1999). Central hyperexcitability in fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 7(1-2), 261-271.
<https://doi.org/10.1300/J094v07n0126>
- Grayston, R., Czanner, G., Elhadd, K., Goebel, A., Frank, B., Üçeyler, N., Malik, R. A. y Alam, U. (2019). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(5), 933-940.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003>
- Grossman, W. (1980). Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *The American Journal of Medicine*, 69(4), 576-584.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90471-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90471-4)

- Guler, M. A., Celik, O. F. y Ayhan, F. F. (2020). The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology*, 39, 269-274. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04749-1>
- Hajkhan, A. M., Heras, C. B., Rubio, E. R. y Gómez, A. P. (2021). Síndrome de fibromialgia y astenia crónica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(32), 1837-1846.
- Harris, R. E., Gracely, R. H., McLean, S. A., Williams, D. A., Giesecke, T., Petzke, F., Sen, A. y Clauw, D. J. (2006). Comparison of clinical and evoked pain measures in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 7(7), 521-527. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.01.455>
- Häuser, W., Clauw, D. J., Wolfe, F., Sarzi-Puttini, P., Ablin, J. N., Usui, C., Littlejohn, G. O., Morlion, B., Fors, E. A., Øien Forseth, K. M. y Fitzcharles, M. A. (2022). Concerns about the taxonomy, definition and coding of fibromyalgia syndrome in ICD-11: the potential for negative consequences for patient care and research. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(6), 1073-1075. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/3bt9qx>
- Haviland, M. G., Morton, K. R., Oda, K. y Fraser, G. E. (2010). Traumatic experiences, major life stressors, and self-reporting a physician-given fibromyalgia diagnosis. *Psychiatry Research*, 177(3), 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.08.017>
- Heim, C., Ehler, U., Hanker, J. P. y Hellhammer, D. H. (1998). Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatic Medicine*, 60(3), 309-318. <https://doi.org/10.1097/00006842-199805000-00017>
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H. y Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158(4), 575-581. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.575>

- Horjales-Araujo, E., Demontis, D., Lund, E. K., Finnerup, N. B., Børglum, A. D., Jensen, T. S., Svensson, P. y Vase, L. (2013). Polymorphism in serotonin receptor 3B is associated with pain catastrophizing. *PLoS One*, *8*(11), e78889.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078889>
- Hu, J. C., Link, C. L., McNaughton-Collins, M., Barry, M. J. y McKinlay, J. B. (2007). The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. *Journal of General Internal Medicine*, *22*, 1532-1537. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0341-y>
- Hughes, J. W., Watkins, L., Blumenthal, J. A., Kuhn, C. y Sherwood, A. (2004). Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *Journal of Psychosomatic Research*, *57*(4), 353-358.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.016>
- Icenhour, A., Witt, S. T., Elsenbruch, S., Lowén, M., Engström, M., Tillisch, K., Mayer, E. A. y Walter, S. (2017). Brain functional connectivity is associated with visceral sensitivity in women with Irritable Bowel Syndrome. *NeuroImage: Clinical*, *15*, 449-457.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.001>
- Illescas-Montes, R., Costela-Ruiz, V.J., Melguizo-ARodríguez, L., De Luna-Bertos, E., Ruiz, C. y Ramos-Torrecillas, J. (2021). Application of Salivary Biomarkers in the Diagnosis of Fibromyalgia. *Diagnostics*, *11*(1), 63. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010063>
- Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A. y Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences*, *26*(12), 696-705.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.09.017>
- Kamarck, T. W. y Lovallo, W. R. (2003). Cardiovascular reactivity to psychological challenge: conceptual and measurement considerations. *Psychosomatic Medicine*, *65*(1), 9-21.
<https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000030390.34416.3E>

- Kerns, R. D., Turk, D. C. y Rudy, T. E. (1985). The west haven-yale multidimensional pain inventory (WHYMPI). *Pain*, 23(4), 345-356.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(85\)90004-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(85)90004-1)
- Khan, S. y Zhou, L. (2012). Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle & Nerve*, 45(1), 86-91. <https://doi.org/10.1002/mus.22255>
- Kim, S. H., Kim, D. H., Oh, D. H. y Clauw, D. J. (2008). Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia—preliminary study. *Clinical Rheumatology*, 27, 407-411. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0807-7>
- Kindler, L. L., Bennett, R. M. y Jones, K. D. (2011). Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nursing*, 12(1), 15-24.
<https://doi.org/10.1016/j.pmn.2009.10.003>
- Klute, M., Laekeman, M., Kuss, K., Petzke, F., Dieterich, A., Leha, A., Neblett, R., Ehrhardt, S., Ulma, J. y Schäfer, A. (2021). Cross-cultural adaptation and validation of the German Central Sensitization Inventory (CSI-GE). *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1), 1-17.
<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04481-5>
- Kregel, J., Schumacher, C., Dolphens, M., Malfliet, A., Goubert, D., Lenoir, D., Cagnie, B., Meeus, M. y Coppieters, I. (2018). Convergent validity of the Dutch central sensitization inventory: associations with psychophysical pain measures, quality of life, disability, and pain cognitions in patients with chronic spinal pain. *Pain Practice*, 18(6), 777-787.
<https://doi.org/10.1111/papr.12672>
- Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H. y Wüst, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2-18.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.004>

- Kumbhare, D., Ahmed, S., Sander, T., Grosman-Rimon, L. y Srbely, J. (2018). A survey of physicians' knowledge and adherence to the diagnostic criteria for fibromyalgia. *Pain Medicine*, 19(6), 1254-1264. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx271>
- Latremoliere, A. y Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Lauria, G., Hsieh, S. T., Johansson, O., Kennedy, W. R., Leger, J. M., Mellgren, S. I., Nolano, M., Merkies, I. S. J., Polydefkis, M., Smith, A. G., Sommer, C. y Valls-Solé, J. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *European Journal of Neurology*, 17(7), 903-e49. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x>
- Lawson, V. H., Grewal, J., Hackshaw, K. V., Mongiovi, P. C. y Stino, A. M. (2018). Fibromyalgia syndrome and small fiber, early or mild sensory polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 58(5), 625-630. <https://doi.org/10.1002/mus.26131>
- Le Bars, D., Dickenson, A. H. y Besson, J. M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)
- Lerma, C., Martinez, A., Ruiz, N., Vargas, A., Infante, O. y Martinez-Lavin, M. (2011). Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Research & Therapy*, 13(6), 1-9. <https://doi.org/10.1186/ar3513>
- Lewis, G. N., Rice, D. A. y McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 13(10), 936-944. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.07.005>

- Li, X. y Hu, L. (2016). The role of stress regulation on neural plasticity in pain chronification. *Neural Plasticity*, 2016, 6402942. <https://doi.org/10.1155/2016/6402942>
- Lindstedt, F., Berrebi, J., Greayer, E., Lonsdorf, T. B., Schalling, M., Ingvar, M. y Kosek, E. (2011). Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One*, 6(3), e18252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018252>
- Lippi, G. y Mattiuzzi, C. (2017). Cortisol and migraine: a systematic literature review. *Agri*, 29(3), 95-99. <https://doi.org/10.5505/agri.2017.25348>
- Loevinger, B. L., Shirtcliff, E. A., Muller, D., Alonso, C. y 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., Garcia-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodriguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F. y 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>
- Low, L. A. y Schweinhardt, P. (2012). Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life. *Pain Research and Treatment*, 2012, 140832. <https://doi.org/10.1155/2012/140832>
- Lucini, D., Norbiato, G., Clerici, M., y Pagani, M. (2002). Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension*, 39(1), 184-188. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100784>
- Maffei, M. E. (2020). Fibromyalgia: recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7877. <https://doi.org/10.3390/ijms212178776>

- Marcuzzi, A., Wrigley, P. J., Dean, C. M., Adams, R. y Hush, J. M. (2017). The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain*, 158(7), 1217-1223. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000901>
- Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., Lami, M. J., Villar, B. y Miró, E. (2021). Fibromyalgia as a heterogeneous condition: Subgroups of patients based on physical symptoms and cognitive-affective variables related to pain. *The Spanish Journal of Psychology*, 24, e33. <https://doi.org/10.1017/SJP.2021.30>
- Martínez-Lavin, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M. y Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 41(11), 1966-1971. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199811\)41:11<1966::AID-ART11>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199811)41:11<1966::AID-ART11>3.0.CO;2-O)
- Martínez-Lavin, M., López, S., Medina, M. y Nava, A. (2003). Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 32(6), 407-411. <https://doi.org/10.1053/sarh.2003.50017>
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M. y Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 26(4), 519-526.
- Mayer, T. G., Neblett, R., Cohen, H., Howard, K. J., Choi, Y. H., Williams, M. J., Perez, Y. y Gatchel, R. J. (2012). The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Practice*, 12(4), 276-285. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>

- McLean, S. A., Williams, D. A., Harris, R. E., Kop, W. J., Groner, K. H., Ambrose, K., Lyden, A. K., Gracely, R. H., Crofford, L. J., Geisser, M. E., Sen, A., Biswas, P. y Clauw, D. J. (2005). Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 52(11), 3660-3669.
<https://doi.org/10.1002/art.21372>
- Meeus, M., Vervisch, S., De Clerck, L. S., Moorkens, G., Hans, G. y Nijs, J. (2012). Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 41(4), 556-567.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.001>
- Michaux, G. P., Magerl, W., Anton, F. y Treede, R. D. (2012). Experimental characterization of the effects of acute stresslike doses of hydrocortisone in human neurogenic hyperalgesia models. *Pain*, 153(2), 420-428. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.043>
- Midenfjord, I., Grinsvall, C., Koj, P., Carnerup, I., Törnblom, H. y Simrén, M. (2021). Central sensitization and severity of gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome, chronic pain syndromes, and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(12), e14156. <https://doi.org/10.1111/nmo.14156>
- Miller, G. E., Chen, E. y Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Mimenza-Alvarado, A. J., Muñoz-Álvarez, J. C., Estañol-Vidal, B., Téllez-Zenteno, J. F. y García-Ramos, G. (2004). Neuropatías dolorosas: fisiopatología y tratamiento. *Revista de Neurología*, 39(4), 364-370. <https://doi.org/10.33588/rn.3904.2003409>
- Montoro, C.I., Duschek, S., Muñoz Ladrón de Guevara, C. y Reyes del Paso, G.A. (2016). Patterns of cerebral blood flow modulation during painful stimulation in fibromyalgia: a transcranial Doppler sonography study. *Pain Medicine*, 17(12), 2256-2267.
<https://doi.org/10.1093/pm/pnw082>

- Moore, J. y Kennedy, S. (2000). Causes of chronic pelvic pain. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 14(3), 389-402. <https://doi.org/10.1053/beog.1999.0082>
- Morrison, I., Löken, L. S., Minde, J., Wessberg, J., Perini, I., Nennesmo, I. y Olausson, H. (2011). Reduced C-afferent fibre density affects perceived pleasantness and empathy for touch. *Brain*, 134(4),1116-1126. <https://doi.org/10.1093/brain/awr011>
- Muller, V., Chan, F., Iwanaga, K., Wu, J. R., Chen, X., Lee, B., Tao, J., Rumrill, P. y Bezyak, J. (2020). An empirically derived taxonomy of biopsychosocial factors of adjustment to fibromyalgia: Results of a multivariate analysis. *Rehabilitation Counseling Bulletin*, 64(1), 3-16. <https://doi.org/10.1177/0034355220925157>
- Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., Reyes del Paso, G. A. y Duschek, S. (2018). Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. *PLoS One*, 13(4), e0196329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196329>
- Muñoz Ladrón de Guevara, C., Reyes del Paso, G. A., Fernández-Serrano, M. J. y Montoro, C. I. (2022). Fibromyalgia Syndrome and Cognitive Decline: The Role of Body Mass Index and Clinical Symptoms. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3404. <https://doi.org/10.3390/jcm11123404>
- Nahman-Averbuch, H., Nir, R. R., Sprecher, E. y Yarnitsky, D. (2016). Psychological factors and conditioned pain modulation. *The Clinical Journal of Pain*, 32(6), 541-554. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000296>
- Neblett, R., Cohen, H., Choi, Y., Hartzell, M. M., Williams, M., Mayer, T. G. y Gatchel, R. J. (2013). The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The Journal of Pain*, 14(5), 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>
- Neblett, R., Hartzell, M. M., Cohen, H., Mayer, T. G., Williams, M., Choi, Y. y Gatchel, R. J. (2015). Ability of the central sensitization inventory to identify central sensitivity syndromes in an

- outpatient chronic pain sample. *The Clinical Journal of Pain*, 31(4), 323-332.
<https://doi.org/10.1097/AJP.000000000000113>
- Neblett, R., Hartzell, M. M., Mayer, T. G., Cohen, H. y Gatchel, R. J. (2017). Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory. *Pain Practice*, 17(2), 166-175. <https://doi.org/10.1111/papr.12440>
- Neeck, G. y Riedel, W. (1999). Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876(1), 325-339.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07657.x>
- Nicol, A. L., Sieberg, C. B., Clauw, D. J., Hassett, A. L., Moser, S. E. y Brummett, C. M. (2016). The association between a history of lifetime traumatic events and pain severity, physical function and affective distress in patients with chronic pain. *Journal of Pain* 17(12), 1334-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.09.003>
- Nihi, M. A., Santos, P. S. F. y Almeida, D. B. (2020). Central sensitization in episodic and chronic migraine. *Headache Medicine*, 11(4), 85-89.
<https://doi.org/10.48208/HeadacheMed.2020.25>
- Nijs, J., Goubert, D. y Ickmans, K. (2016). Recognition and treatment of central sensitization in chronic pain patients: not limited to specialized care. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 46(12), 1024-1028. <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2016.0612>
- Nijs, J., Meeus, M., Versijpt, J., Moens, M., Bos, I., Knaepen, K. y Meeusen, R. (2015). Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 19(4), 565-576. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.994506>
- Nijs, J., Torres-Cueco, R., Van Wilgen, P., Lluch Girbés, E., Struyf, F., Roussel, N., Van Oosterwijck, J., Daenen, L., Kuppens, K., Hermans, L., Beckwée, D., Voogt, L., Clark, J. R., Moloney, N. y Meeus, M. (2014). Applying modern pain neuroscience in clinical

- practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*, 17(5), 447-457. <https://doi.org/10.36076/ppj.2014/17/447>
- Noda, K., Saitou, M., Matsushita, T., Ukichi, T. y Kurosaka, D. (2022). How do central sensitisation features affect symptoms among patients with rheumatoid arthritis? Analysis of pain descriptors and the effect of central sensitivity syndrome on patient and evaluator global assessments. *Clinical Experimental Rheumatology*, 40(11), 2119-2124. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/nyxvyu>
- Novak, P. (2016). Electrochemical skin conductance correlates with skin nerve fiber density. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 199. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00199>
- Novak, P. (2019). Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, 29, 17-29. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00199>
- Oaklander, A. L., Herzog, Z. D., Downs, H. M. y Klein, M. M. (2013). Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*, 154(11), 2310-2316. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.001>
- O'Brien, A. T., Deitos, A., Pego, Y. T., Fregni, F. y Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. *The Journal of Pain*, 19(8), 819-836. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010>
- Okifuji, A. y Turk, D. C. (2002). Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27, 129-141. <https://doi.org/10.1023/A:1016243710507>
- Oudejans, L., He, X., Niesters, M., Dahan, A., Brines, M. y van Velzen, M. (2016). Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Scientific Reports*, 6(1), 23573. <https://doi.org/10.1038/srep23573>

- Pednekar, D. D., Amin, M. R., Azgomi, H. F., Aschbacher, K., Crofford, L. J. y Faghieh, R. T. (2020). Characterization of cortisol dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndromes: a state-space approach. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 67(11), 3163-3172. <https://doi.org/10.1109/TBME.2020.2978801>
- Pfau, D. B., Rolke, R., Nickel, R., Treede, R. D. y Daublaender, M. (2009). Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. *Pain*, 147(1-3), 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.010>
- Pickering, G., Achard, A., Corriger, A., Sickout-Arondo, S., Macian, N., Leray, V., Lucchin, C., Cardot, J. M. y Pereira, B. (2020). Electrochemical skin conductance and quantitative sensory testing on fibromyalgia. *Pain Practice*, 20(4), 348-356. <https://doi.org/10.1111/papr.12857>
- Potvin, S. y Marchand, S. (2016). Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*, 157(8), 1704-1710. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000573>
- Price, D. D. (1972). Characteristics of second pain and flexion reflexes indicative of prolonged central summation. *Experimental Neurology*, 37(2), 371-387. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(72\)90081-7](https://doi.org/10.1016/0014-4886(72)90081-7)
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. y Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3(1), 57-68. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(77\)90035-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(77)90035-5)
- Pujol, J., Macià, D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., López-Solà, M., Garcia-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodríguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F. y Deus, J. (2014). The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain*, 155(8), 1492-1503. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.028>

- Rampazo, É. P., Rehder-Santos, P., Catai, A. M. y Liebano, R. E. (2024). Heart rate variability in adults with chronic musculoskeletal pain: A systematic review. *Pain Practice*, 24(1), 211-230. <https://doi.org/10.1111/papr.13294>
- Rau, H. y Elbert, T. (2001). Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension. *Biological Psychology*, 57(1-3), 179-201. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(01\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(01)00094-1)
- Rehm, S. E., Koroschetz, J., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T. R. y 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>
- Rehm, S., Sachau, J., Hellriegel, J., Forstenpointner, J., Jacobsen, H. B., Harten, P., Gierthmühlen, J. y Baron, R. (2021). Pain matters for central sensitization: sensory and psychological parameters in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000901>
- Reyes del Paso, G. A. y de la Coba, P. (2020). Reduced activity, reactivity and functionality of the sympathetic nervous system in fibromyalgia: An electrodermal study. *PLoS One*, 15(10), e0241154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241154>
- Reyes del Paso, G. A., Contreras-Merino, A. M. y Duschek, S. (2022). The Role of Depressive Disorders in Autonomic Cardiovascular Dysregulation in Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 84(7), 793-802. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001097>
- Reyes del Paso, G. A., Contreras-Merino, A. M., de la Coba, P. y Duschek, S. (2021). The cardiac, vasomotor, and myocardial branches of the baroreflex in fibromyalgia: Associations with pain, affective impairments, sleep problems, and fatigue. *Psychophysiology*, 00, e13800. <https://doi.org/10.1111/psyp.13800>
- Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, A. y Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal*

of Psychosomatic Research, 70(2), 125-134.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.09.012>

Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, A., Martín-Vázquez, M. y Duschek, S. (2010). Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosomatic Medicine*, 72(5), 462-470.

<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181da91f1>

Reyes del Paso, G. A., Langewitz, W., Mulder, L. J., Van Roon, A. y Duschek, S. (2013). The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*, 50(5), 477-487.

<https://doi.org/10.1111/psyp.12027>

Reyes del Paso, G. A., Montoro-Aguilar, C. I., Muñoz-Ladron de Guevara, C., Duschek, S. y Jennings, J. R. (2014). The effect of baroreceptor stimulation on pain perception depends on the elicitation of the reflex cardiovascular response: evidence of the interplay between the two branches of the baroreceptor system. *Biological Psychology*, 101, 82-90.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.004>

Riva, R., Mork, P. J., Westgaard, R. H. y Lundberg, U. (2012). Comparison of the Cortisol Awakening Response in Women with Shoulder and Neck Pain and Women with Fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 299-306.

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.06.014>

Riva, R., Mork, P. J., Westgaard, R. H., Rø, M. y Lundberg, U. (2010). Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *International Journal of Behavioral Medicine*, 17(3), 223–233.

<https://doi.org/10.1007/s12529-010-9097-6>

Rivera-Redondo, J., Díaz del Campo-Fontecha, P., Alegre de Miguel, C., Almirall-Bernabé, M., Casanueva-Fernández, B., Castillo-Ojeda, C., Collado-Cruz, A., Montesó-Curto, P., Palao-Tarrero, A., Trillo-Calvo, A., Vallejo-Pareja, M. A., Brito-García, N., Merino-Argumánez, C. y Plana-Farras, M. N. (2022). Recomendaciones SER sobre el manejo de

- los pacientes con fibromialgia. Parte I: diagnóstico y tratamiento. *Reumatología Clínica*, 18(3), 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2021.02.004>
- Robinson, M. E., Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D. y George, S. Z. (2010). Supra-threshold scaling, temporal summation, and after-sensation: relationships to each other and anxiety/fear. *Journal of Pain Research*, 3, 25-32. <https://doi.org/10.2147/jpr.s9462>
- Ruscheweyh, R., Marziniak, M., Stumpfenhorst, F., Reinholz, J. y Knecht, S. (2009). Pain sensitivity can be assessed by self-rating: development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*, 146(1-2), 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.020>
- Rygh, L.J., Svendsen, F., Fiskå, A., Haugan, F., Hole, K. y Tjølsen, A. (2005). Long-term potentiation in spinal nociceptive systems—how acute pain may become chronic. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10),959–964. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.007>
- Salaffi, F., Carotti, M., Farah, S., Ceccarelli, L., Giovagnoni, A. y Di Carlo, M. (2022). Early response to JAK inhibitors on central sensitization and pain catastrophizing in patients with active rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 30(3), 1119-1128. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00995-z>
- Salaffi, F., Farah, S., Mariani, C., Sarzi-Puttini, P. y Di Carlo, M. (2022). Validity of the Central Sensitization Inventory compared with traditional measures of disease severity in fibromyalgia. *Pain Practice*, 22(8), 702-710. <https://doi.org/10.1111/papr.13162>
- Salaffi, F., Sarzi-Puttini, P., Girolimetti, R., Gasparini, S., Atzeni, F. y Grassi, W. (2009). Development and validation of the self-administered Fibromyalgia Assessment Status: a disease-specific composite measure for evaluating treatment effect. *Arthritis Research & Therapy*, 11(135), 1-12. <https://doi.org/10.1186/ar2792>
- Salgueiro, M., García-Leiva, J. M., Ballesteros, J., Hidalgo, J., Molina, R. y Calandre, E. P. (2013). Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR).

- Health and Quality of Life Outcomes*, 11(132), 1-8.
<https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-132>
- Sandkühler, J. (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain* 88(2), 113–118.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00424-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00424-3)
- Schmidt-Wilcke, T. y Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(9), 518-527. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.98>
- Schoen, C. J., Ablin, J. N., Ichesco, E., Bhavsar, R. J., Kochlefl, L., Harris, R. E., Clauw, D. J., Gracely, R. H. y Harte, S. E. (2016). A novel paradigm to evaluate conditioned pain modulation in fibromyalgia. *Journal of Pain Research*, 9, 711-719.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S115193>
- Seifert, F. y Maihöfner, C. (2009). Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 375-390. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-008-8428-0>
- Sherman, J. J., Turk, D. C. y Okifuji, A. (2000). Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 16(2), 127-134. <https://doi.org/10.1097/00002508-200006000-00006>
- Shibasaki, M. y Crandall, C. G. (2010). Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Frontiers in Bioscience*, 2(2), 685. <https://doi.org/10.2741/s94>
- Sluka, K. A. y Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338, 114-129. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006>
- Soldatelli, M. D., Siepmann, T., Illigens, B. M. W., Souza dos Santos, V., Lucena da S Torres, I., Fregni, F. y Caumo, W. (2021). Mapping of predictors of the disengagement of the descending inhibitory pain modulation system in fibromyalgia: an exploratory study. *British Journal of Pain*, 15(2), 221-233. <https://doi.org/10.1177/2049463720920760>

- Srinivasan, S., Maloney, E., Wright, B., Kennedy, M., Kallail, K. J., Rasker, J. J., Häuser, W. y Wolfe, F. (2019). The problematic nature of fibromyalgia diagnosis in the community. *ACR Open Rheumatology*, 1(1), 43-51. <https://doi.org/10.1002/acr2.1006>
- Staffe, A. T., Bech, M. W., Clemmensen, S. L. K., Nielsen, H. T., Larsen, D. B. y Petersen, K. K. (2019). Total sleep deprivation increases pain sensitivity, impairs conditioned pain modulation and facilitates temporal summation of pain in healthy participants. *PLoS One*, 14(12), e0225849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225849>
- Stalder, T. y Kirschbaum, C. (2012). Analysis of cortisol in hair—state of the art and future directions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(7), 1019-1029. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.02.002>
- Staud, R. (2002). Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Current Rheumatology Reports*, 4, 299-305. <https://doi.org/10.1007/s11926-002-0038-5>
- Staud, R., Bovee, C.E., Robinson, M.E., y Price, D.D. (2008). Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain*, 139(2), 315-23. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.024>
- Staud, R., Cannon, R. C., Mauderli, A. P., Robinson, M. E., Price, D. D. y Vierck Jr, C. J. (2003). Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 102(1-2), 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. y 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.002>

- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A.P. y Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1-2), 165-175. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2)
- Streff, A., Kuehl, L. K., Michaux, G. y Anton, F. (2010). Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *European Journal of Pain*, 14(3), 266–272. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.05.011>
- Sun, W., Miao, B., Wang, X. C., Duan, J. H., Wang, W. T., Kuang, F., Xie, R. G., Xing, J. L., Xu, H., Song, X. J., Luo, C. y Hu, S. J. (2012). Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135(2), 359-375. <https://doi.org/10.1093/brain/awr345>
- Svensden, F., Tjølsen, A., Gjerstad, J. y Hole, K. (1999). Long term potentiation of single WDR neurons in spinalized rats. *Brain Research*, 816(2), 487-492. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01250-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01250-5)
- Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S. y Rosmalen, J. G. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, 87(2), 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.02.002>
- Tang, A. L., Thomas, S. J. y Larkin, T. (2019). Cortisol, oxytocin, and quality of life in major depressive disorder. *Quality of Life Research*, 28, 2919-2928. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02236-3>
- Terkelsen, A. J., Karlsson, P., Lauria, G., Freeman, R., Finnerup, N. B. y Jensen, T. S. (2017). The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *The Lancet Neurology*, 16(11), 934-944. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)

- Thieme, K. y Turk, D. C. (2005). Heterogeneity of psychophysiological stress responses in fibromyalgia syndrome patients. *Arthritis Research & Therapy*, 8(1), 1-10.
<https://doi.org/10.1186/ar1863>
- Thieme, K., Rose, U., Pinkpank, T., Spies, C., Turk, D. C. y Flor, H. (2006). Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(5), 671-679. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.07.004>
- Thieme, K., Turk, D. C., Gracely, R. H., Maixner, W. y Flor, H. (2015). The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *Journal of Pain*, 16(2), 186-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.11.009>
- Timmers, I., Quaedflieg, C. W., Hsu, C., Heathcote, L. C., Rovnaghi, C. R. y Simons, L. E. (2019). The interaction between stress and chronic pain through the lens of threat learning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 641-655.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.007>
- Tracy, L. M., Ioannou, L., Baker, K. S., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N. y Giummarra, M. J. (2016). Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain*, 157(1), 7-29.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000360>
- Treister, R., Pud, D. y Eisenberg, E. (2013). The dopamine agonist apomorphine enhances conditioned pain modulation in healthy humans. *Neuroscience Letters*, 548, 115-119.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.05.041>
- Truini, A., Biasiotta, A., Di Stefano, G., Leone, C., La Cesa, S., Galosi, E., Piroso, S., Pepe, A., Giordano, C. y Cruccu, G. (2014). Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain*, 155(4), 828-832. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.01.022>
- Truini, A., Biasiotta, A., La Cesa, S., Di Stefano, G., Galeotti, F., Petrucci, M. T., Inghilleri, M., Cartoni, C., Pergolini, M. y Cruccu, G. (2010). Mechanisms of pain in distal symmetric

- polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*, 150(3), 516-521.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.006>
- Tsuji, H., Venditti Jr, F. J., Manders, E. S., Evans, J. C., Larson, M. G., Feldman, C. L. y Levy, D. (1994). Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90(2), 878-883.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.878>
- Turk, D. C., Okifuji, A., Sinclair, J. D. y Starz, T. W. (1996). Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 23(7), 1255-1262.
- Tzadok, R. (2021). Fibromyalgia: Classification, Criteria, and Diagnosis—What Is Fibromyalgia? En JN Ablin y Y Shoenfeld (Eds.), *Fibromyalgia Syndrome* (págs. 17-32). Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-78638-0_8
- Úbeda-D'Ocasar, E., Jiménez Díaz-Benito, V., Gallego-Sendarrubias, G. M., Valera-Calero, J. A., Vicario-Merino, Á. y Hervás-Pérez, J. P. (2020). Pain and cortisol in patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*, 10(11), 922.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10110922>
- Üçeyler, N., Burgmer, M., Friedel, E., Greiner, W., Petzke, F., Sarholz, M., Schiltenswolf, M., Winkelmann, A., Sommer, C. y Häuser, W. (2017). Ätiologie und Pathophysiologie des Fibromyalgiesyndroms. Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten sowie eine Übersicht über Studien zur Kleinfaserpathologie bei Subgruppen des FMS. *Schmerz*, 31(3):239-245.
<https://doi.org/10.1007/s00482-017-0202-5>
- Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A. K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., Casanova-Molla, J., Reiners, K. y Sommer, C. (2013). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 136(6), 1857-1867. <https://doi.org/10.1093/brain/awt053>

- Umapathi, T., Tan, W. L., Loke, S. C., Soon, P. C., Tavintharan, S. y Chan, Y. H. (2007). Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve*, 35(5), 591-598. <https://doi.org/10.1002/mus.20732>
- Vachon-Preseu, E., Martel, M. O., Roy, M., Caron, E., Albouy, G., Marin, M. F., Plante, I., Sullivan, M. J., Lupien, S. y Rainville, P. (2013). Acute stress contributes to individual differences in pain and pain-related brain activity in healthy and chronic pain patients. *Journal of Neuroscience*, 33(16), 6826-6833. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4584-12.2013>
- Vale Braido, G. V. D., Svensson, P., dos Santos Proença, J., Mercante, F. G., Fernandes, G. y de Godoi Gonçalves, D. A. (2023). Are central sensitization symptoms and psychosocial alterations interfering in the association between painful TMD, migraine, and headache attributed to TMD? *Clinical Oral Investigations*, 27(2), 681-690. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04783-5>
- Valera-Calero, J. A., Úbeda-D'Ocasar, E., Arias-Buría, J. L., Fernández-de-las-Peñas, C., Gallego-Sendarrubias, G. M. y Cigarán-Méndez, M. (2022). Convergent validity of the central sensitization inventory in women with fibromyalgia: Association with clinical, psychological and psychophysical outcomes. *European Journal of Pain*, 26(10), 2141-2151. <https://doi.org/10.1002/ejp.2026>
- Van Houdenhove, B., Egle, U. y Luyten, P. (2005). The role of life stress in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 7(5), 365-370. <https://doi.org/10.1007/s11926-005-0021-z>
- Van Houdenhove, B., Van Den Eede, F. y Luyten, P. (2009). Does hypothalamic–pituitary–adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a ‘crash’ in the stress system? *Medical Hypotheses*, 72(6), 701-705. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.11.044>
- Verra, M. L., Angst, F., Brioschi, R., Lehmann, S., Keefe, F. J., Staal, J. B., de Bie, R. A. y Aeschlimann, A. (2009). Does classification of persons with fibromyalgia into

- Multidimensional Pain Inventory subgroups detect differences in outcome after a standard chronic pain management program? *Pain Research and Management*, 14, 445-453.
<https://doi.org/10.1155/2009/137901>
- Videloock, E. J., Adeyemo, M., Licudine, A., Hirano, M., Ohning, G., Mayer, M., Mayer, E. y Chang, L. (2009). Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 137(6), 1954-1962.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.058>
- Villoria, J., Rodríguez, M., Berro, M. J., Stern, A. y Sánchez-Magro, I. (2011). Psychometric validation of the neuropathic pain symptom inventory for its use in Spanish. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42(1), 134-146.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.09.018>
- Walen, H. R., Cronan, T. A., Serber, E. R., Groessl, E. y 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.
http://dx.doi.org/10.1300/J094v10n03_02
- Walitt, B., Nahin, R. L., Katz, R. S., Bergman, M. J. y Wolfe, F. (2015). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*, 10(9), e0138024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024>
- Weissman-Fogel, I., Sprecher, E. y Pud, D. (2008). Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Experimental Brain Research*, 186, 79-85.
<https://doi.org/10.1007/s00221-007-1206-7>
- Wingenfeld, K., Nutzinger, D., Kauth, J., Hellhammer, D. H. y Lautenbacher, S. (2010). Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *The Journal of Pain*, 11(11), 1195-1202.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.011>

- Woda, A., Picard, P. y Dutheil, F. (2016). Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.05.017>
- Wolfe, F. y Häuser, W. (2011). Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of Medicine*, 43(7), 495-502. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.595734>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J. y Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(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. y 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.A., Goldenberg, D.L., Häuser, W., Katz, R.L., Mease, P.J., Russell, A.S., Russell, I.J. y Walitt, B. (2016). Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46, 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- 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., Fam, a. D., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Franklin, C. M., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, ... Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 33(2), 160-172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), S2-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>

- Woolf, C. J. y Mannion, R. J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, 353(9168), 1959-1964.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01307-0)
- Xia, W., Mørch, C. D., Matre, D. y Andersen, O. K. (2016). Effect of conditioned pain modulation on long-term potentiation-like pain amplification in humans. *Scandinavian Journal of Pain*, 12(1), 124-124. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.05.023>
- Yarnitsky, D. (2010). Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anesthesiology*, 23(5), 611-615. <http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833c348b>
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., Hansson, P., Lautenbacher, S., Marchand, S. y Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*, 14(4), 339. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.02.004>
- Yarushkina, N. I., Bagaeva, T. R. y Filaretova, L. P. (2011). Central corticotrophin-releasing factor (CRF) may attenuate somatic pain sensitivity through involvement of glucocorticoids. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(5), 541–548
- Yepez, D., Grandes, X. A., Manjunatha, R. T., Habib, S., Sangaraju, S. L. y Grandes, X. (2022). Fibromyalgia and depression: a literature review of their shared aspects. *Cureus*, 14(5).
<https://doi.org/10.7759/cureus.24909>
- Yim, Y. R., Lee, K. E., Park, D. J., Kim, S. H., Nah, S. S., Lee, J. H., Kim, H. A., Joung, C. I., Kim, S. H. y Lee, S. S. (2017). Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: Relationships with clinical variables. *European Journal of Pain*, 21(2), 374-384.
<https://doi.org/10.1002/ejp.935>
- Yunus, M. B. (2008). Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness.

Seminars in Arthritis and Rheumatism, 37(6), 339-352.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003>

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>

Zhuo, M. (2007). A synaptic model for pain: long-term potentiation in the anterior cingulate cortex.

Molecules and Cells, 23(3), 259-271. [https://doi.org/10.1016/S1016-8478\(23\)10716-3](https://doi.org/10.1016/S1016-8478(23)10716-3)

8. ANEXO

Estudio anexado como parte del trabajo realizado durante las estancias de investigación en el Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba. El artículo se encuentra con el formato correspondiente a las normas de la revista a la que ha sido enviado.

Garcia-Hernandez A., de la Coba P., Martinez-Triana R. J., Reyes del Paso G. A.

Pain Sensitization in Patients with Sickle Cell Disease: A Preliminary Study.

Artículo de investigación en proceso de publicación.

ABSTRACT

Background. Responses to experimental pain have suggested central and peripheral sensitization in adult patients with sickle cell disease (SCD). Recent studies have proposed an algometry-derived dynamic measure of pain sensitization, slowly repeated evoked pain (SREP), which is useful in the discrimination of painful conditions related to central sensitization. Pain and fatigue are two symptoms that affect the general functioning of patients with SCD most significantly, however, research about experimental dynamic pain measures and their relation to the main symptoms of SCD (pain and fatigue) remains scarce.

Objective. This preliminary study aimed to test the utility of the SREP protocol for detecting pain sensitization in patients with SCD, and to evaluate the associations of pain sensitization, pain threshold, and pain tolerance with the main clinical symptoms of SCD, pain and fatigue.

Methods. Twenty-two female outpatients with SCD and 20 healthy women participated. Pain threshold, pain tolerance, and pain sensitization were assessed by algometry in the fingernail. Clinical pain, fatigue, anxiety, depression and pain catastrophizing were evaluated.

Results. No group differences were found in pain threshold and tolerance. However, using the SREP protocol, pain sensitization was greater in patients than in healthy participants, even after controlling for psychological variables and body mass index. Pain threshold and tolerance were inversely associated with fatigue levels in the SCD group, with pain tolerance being the main predictor.

Conclusions. Pain threshold and tolerance did not discriminate between patients and healthy individuals, but were useful for predicting fatigue severity in SCD. The SREP protocol provides a useful dynamic measure of pain for the discrimination and detection of enhanced pain sensitization in patients with SCD, which could contribute to more personalized pain evaluations and treatment for these patients.

Key words: sickle cell disease; pain evaluation; pain threshold; pain tolerance; pain sensitization; fatigue