

Consideraciones acerca de las alteraciones de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia

Pedro Montoya^a, Carolina Sitges^a, Manuel García-Herrera^b, Raúl Izquierdo^b, Magdalena Truyols^c y Dolores Collado^b

^aDepartamento de Psicología e Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS). Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. España.

^bUnidad Médica del Equipo de Valoración de Incapacidades (UMEVI). Instituto Nacional de la Seguridad Social. Dirección Provincial de les Illes Balears. Palma de Mallorca. España.

^cUnidad de Dolor. Hospital General. Palma de Mallorca. España.

La fibromialgia es un trastorno de dolor crónico osteomuscular de etiología desconocida y caracterizado por dolor generalizado. La investigación clínica y experimental ha demostrado que los pacientes con fibromialgia pueden presentar un aumento de la sensibilidad para el dolor en varias regiones corporales, junto con alteraciones neuroendocrinas y una activación anormal de regiones cerebrales implicadas en el dolor. Los datos recientes han demostrado también que el procesamiento afectivo y cognitivo de la información relacionada con el dolor se encuentra alterado en la fibromialgia. En nuestra opinión, todos estos resultados sugieren la presencia de un procesamiento anormal del dolor en el sistema nervioso central, que podría ser responsable del mantenimiento del dolor crónico en estos pacientes.

Palabras clave: Cerebro. Dolor crónico. Emociones. Cognición. Hipersensibilidad.

Considerations on alterations in brain activity in patients with fibromyalgia

Fibromyalgia is a chronic musculoskeletal pain disorder of unknown etiology, characterized by widespread pain. Clinical and experimental research has demonstrated that patients with fibromyalgia may have enhanced pain sensitivity at several points of the body, together with neuroendocrine abnormalities, and abnormal activation of pain-related brain regions. Recent data have also shown

that affective and cognitive processing of pain-related information could also be disturbed in fibromyalgia. In our opinion, all these findings suggest the existence of abnormal central pain processing, which could be responsible for the persistence of chronic pain in these patients.

Key words: Brain. Chronic pain. Emotions. Cognition. Hypersensitivity.

Introducción

La fibromialgia se caracteriza por la presencia de dolor osteomuscular generalizado acompañado de agotamiento y otros síntomas psicósomáticos, como anquilosamiento, parestesias, trastornos de sueño, dolores de cabeza, molestias abdominales, trastornos genitourinarios, problemas en la piel, alteraciones del equilibrio, problemas cognitivos (disminución de la capacidad de concentración, pérdidas de memoria), depresión y ansiedad¹. No obstante, una de las claves del diagnóstico clínico de este síndrome se encuentra en la presencia de una exagerada sensibilidad a la presión en determinadas partes del cuerpo, denominadas "puntos sensibles" (*tender points*)^{1,2}. En ocasiones, se ha destacado que la fibromialgia es uno de los pocos síndromes que viene definido por la presencia de dolor desencadenado tanto de forma espontánea (dolor clínico), como ante la aplicación de determinados estímulos (dolor experimental)³.

En el año 1990, el Colegio Americano de Reumatología intentó sistematizar la clasificación de personas con fibromialgia a partir del estudio de 558 pacientes en diferentes hospitales, y propuso básicamente 2 criterios¹: por un lado, la presencia de una historia de dolor generalizado durante al menos 3 meses y, por otro, la presencia de una sensibilidad anormal en determinadas re-

Correspondencia: Dr. P. Montoya.
Departamento de Psicología.
Universitat de les Illes Balears.
Ctra. de Valldemossa, km 7,5.
07071 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: pedro.montoya@uib.es

Manuscrito recibido el 28-6-2005 y aceptado el 18-10-2005.

giones corporales ante la presión manual ejercida con una fuerza aproximada de 4 kg. Según estos criterios, el dolor se considera generalizado cuando se encuentra en la parte izquierda y derecha del cuerpo, así como en las extremidades por encima y por debajo de la muñeca y en el tronco cervical, torácico o lumbar. Junto a esta distribución difusa del dolor, se determinó la presencia de 18 puntos anatómicos (puntos sensibles, o *tender points*) localizados bilateralmente sobre ciertas regiones corporales (occipucio, cervical, trapecio, supraespinoso, segunda costilla, epicóndilo, glúteo, trocánter mayor y rodilla), que presentarían una excesiva sensibilidad ante la palpación en los pacientes con fibromialgia. Como criterio de clasificación, se estimó que el paciente debía presentar dolor ante la palpación en al menos 11 de los 18 puntos establecidos.

Desde una perspectiva multidisciplinar, el estudio del dolor crónico no sólo tiene en cuenta el flujo de información sensorial que proporciona el sistema nociceptivo, sino que incluye además otros aspectos psicológicos (actitud hacia el dolor, distorsiones cognitivas, excesiva atención hacia estímulos potencialmente nocivos, sesgo en el recuerdo de experiencias dolorosas pasadas, afrontamiento del dolor, percepción de autocontrol y autoestima, etc.). En este sentido, se considera que durante el proceso de cronificación y mantenimiento del dolor intervienen diferentes variables psicobiológicas que modulan la actividad del sistema nervioso central (SNC) y contribuyen así al establecimiento de un patrón de conducta anómalo. El presente trabajo revisa brevemente los resultados de la investigación reciente acerca del síndrome de la fibromialgia, que apuntan hacia un procesamiento anómalo de la información nociceptiva y no-nociceptiva en estos pacientes. Básicamente, se analiza la evidencia experimental que apoya la presencia, en el síndrome de fibromialgia, de cambios específicos en el SNC, así como una modulación de la actividad cerebral mediante diferentes factores psicológicos y sociales.

Sensibilidad al dolor en pacientes con fibromialgia

Al igual que ocurre en la mayoría de pacientes con dolor crónico, los pacientes con fibromialgia exhiben una serie de características clínicas que apuntan hacia una compleja alteración del procesamiento de la información, tanto nociceptiva como no-nociceptiva. Así, por ejemplo, es frecuente que estos pacientes informen acerca de sensaciones dolorosas ante la presentación de estímulos somáticos inocuos (alodinia), así como una exagerada percepción de dolor ante estimulación nociva (hiperalgesia). Como se ha señalado anteriormente, uno de los síntomas físicos clave que caracteriza a los pacientes con fibromialgia es la percepción de dolor ante la palpación manual de determinados puntos sensibles.

Desde una perspectiva neurobiológica, los fenómenos de hiperalgesia y alodinia aparecen cuando se produce una lesión de los tejidos o de las fibras nerviosas, que pueden explicarse mediante los cambios funcionales en los nociceptores, las fibras nociceptivas primarias o el SNC^{4,5}. Se ha comprobado también que la estimulación nociceptiva provoca la liberación de múltiples neurotransmisores, como la serotonina, la sustancia P, los leucotrienos, las prostaglandinas y la calcitonina⁶. Estos neurotransmisores pueden producir la sensibilización de fibras C y de neuronas de la médula espinal, y amplifican el *input* nociceptivo hacia el SNC. Además, la sensibilización central puede aumentar los campos receptivos asociados a las fibras periféricas, y a su vez incrementa la sensibilidad de nociceptores y fibras aferentes ante estímulos nocivos.

También se ha discutido la posibilidad de que la fibromialgia constituya un síndrome de dolor mantenido por una actividad anormal del sistema nervioso autónomo⁷. En este sentido, se ha observado que los pacientes con fibromialgia presentan un patrón de hiperactividad del sistema nervioso simpático durante las 24 h y especialmente alterado durante las horas del sueño⁸. Asimismo, se ha constatado que la inyección de pequeñas cantidades de noradrenalina (10 µg) desencadena dolor con mayor frecuencia y de mayor intensidad en pacientes con fibromialgia que en pacientes con artritis reumatoide o sujetos sanos⁹.

Otros mecanismos neurofisiológicos implicados en el procesamiento central del dolor y la hiperalgesia incluyen la activación de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en la raíz dorsal de la médula espinal y en regiones del tronco del encéfalo. Particularmente, la activación de los receptores NMDA en la región rostral del bulbo ventromedial parece estar implicada en los mecanismos inhibitorios del dolor, desencadenando la liberación de serotonina, noradrenalina y encefalinas¹⁰. Aunque la mayoría de los pacientes con fibromialgia no muestran signos de daño en los tejidos afectados por el dolor, se han encontrado altas concentraciones de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo¹¹, así como concentraciones reducidas de neurotransmisores implicados en la inhibición del dolor en comparación con sujetos sanos. Asimismo, se ha demostrado que la administración de ketamina, un antagonista de los receptores de NMDA, reduce significativamente la percepción subjetiva de dolor y afecta a diversos indicadores de la hiperalgesia en pacientes con fibromialgia¹².

En los últimos años, se ha acumulado abundante evidencia en apoyo de que una alteración de los mecanismos centrales en el procesamiento nociceptivo (p. ej., una hiperexcitabilidad del SNC) podría ser responsable del dolor que experimentan los pacientes con fibromialgia¹³⁻¹⁸. Así, por ejemplo, la investigación reciente acerca del procesamiento sensorial en pacientes con fibromialgia ha demostrado consistentemente que presentan um-

brales para el dolor más reducidos que los sujetos sanos en los "puntos sensibles"^{13,19-22}. Algunos trabajos han observado también que los pacientes con fibromialgia presentan un aumento significativo de la respuesta de dolor ante estimulación nociceptiva repetitiva^{16,17}. Esta respuesta de sumación temporal del dolor apunta también a un procesamiento nociceptivo anormal en el SNC.

No obstante, diversas investigaciones experimentales con estímulos de diferentes modalidades han puesto de manifiesto que estos pacientes presentan umbrales reducidos para la percepción y la tolerancia al dolor en otras regiones corporales que no son percibidas como dolorosas^{13,16,23-28}. Se ha señalado, incluso, que la exagerada sensibilidad en los puntos sensibles correlaciona positivamente con la sensibilidad para el dolor en otras partes del cuerpo²⁷. Asimismo, se ha observado que el período de recuperación después de una estimulación nociva en una región corporal que no se percibe como dolorosa, es mayor en estos pacientes que en sujetos sanos¹⁵. Un resultado similar se ha obtenido recientemente examinando los umbrales para la percepción del dolor mediante presión mecánica en pacientes con fibromialgia y sujetos sanos²⁹. Con este fin, se aplicaron varios ensayos para determinar el umbral de dolor en la falange media del tercer dedo y se volvió a repetir el procedimiento después de 1 h. En general, los pacientes con fibromialgia siempre presentaron umbrales más reducidos —lo que indicaba una mayor sensibilidad para el dolor— que los sujetos sanos. Además, mientras los sujetos sanos mostraban un aumento progresivo de la sensibilización hacia la estimulación mecánica a lo largo del tiempo, los pacientes con fibromialgia mantuvieron un nivel elevado de sensibilización durante todo el tiempo, así se confirmó un mecanismo anormal de procesamiento nociceptivo. De forma alternativa, algunos autores han propuesto que el aumento en la sensibilidad somática que presentan los pacientes con fibromialgia podría estar relacionado con una excesiva hipervigilancia hacia estímulos que se originan en el cuerpo^{19,30,31}. No obstante, la evidencia experimental en este sentido es todavía escasa e, incluso, se han obtenido resultados contradictorios empleando diferentes cuestionarios de hipervigilancia. En este sentido, por ejemplo, se ha encontrado que los pacientes con fibromialgia y artritis reumatoide presentan puntuaciones más altas que los sujetos sanos en medidas subjetivas de autoconciencia corporal¹⁹. También se ha observado una relación positiva entre el nivel de autoconciencia corporal y la intensidad de dolor en pacientes con dolor crónico (incluyendo a pacientes con fibromialgia)³². Por el contrario, otros autores no han obtenido diferencias entre pacientes con fibromialgia y sujetos sanos en un cuestionario que pretendía medir la vigilancia hacia señales corporales como rasgo de personalidad³³.

En el caso de la fibromialgia, algunas investigaciones también han puesto de relieve cambios de la actividad

cerebral que reflejan un aumento de la sensibilización del sistema nervioso en estos pacientes. Por ejemplo, se ha demostrado que la actividad cerebral desencadenada por la presentación de un estímulo doloroso era significativamente diferente en pacientes con fibromialgia en comparación con sujetos sanos³⁰. Además, no se han encontrado diferencias entre los grupos cuando se aplicaban estímulos auditivos. Este tipo de investigación apunta claramente hacia una alteración significativa del procesamiento cerebral nociceptivo en pacientes con fibromialgia.

En definitiva, las investigaciones acerca de la percepción del dolor en pacientes con fibromialgia confirman la presencia de una hipersensibilidad ante el dolor, no solamente en los puntos sensibles sino también en diferentes regiones del cuerpo. Esta hipersensibilidad se corresponde con los estados de hiperalgia central que suelen caracterizar al dolor neuropático y a otros tipos de dolor crónico; por lo que podrían englobarse todos ellos en un mismo grupo nosológico aunque de etiología distinta. Básicamente, los datos experimentales que apoyan esta hipersensibilidad en la fibromialgia se basan en umbrales más reducidos para el dolor en pacientes con fibromialgia que en sujetos sanos, presentados en diferentes modalidades sensoriales utilizando para ello diferentes tipos de estímulos (presión mecánica, temperatura, descargas eléctricas, láser). Por otra parte, se ha observado también un procesamiento nociceptivo anómalo en estos pacientes mediante paradigmas que muestran una sensibilización más rápida y duradera ante estímulos dolorosos.

Correlatos cerebrales de la percepción del dolor en sujetos sanos

Sin duda, la percepción y experiencia del dolor se produce gracias a la presencia de mecanismos neuronales y cerebrales específicos. Hasta hace poco, nuestro conocimiento acerca del papel del cerebro en el procesamiento del dolor se encontraba limitado y basado, fundamentalmente, en investigaciones anatómicas y neurofisiológicas. El advenimiento de las nuevas técnicas de neuroimagen ha constituido una auténtica revolución científica en las neurociencias que ha permitido, entre otras cosas, hacer accesible la actividad global del cerebro humano para examinar y comparar su funcionamiento en sujetos humanos. En el caso del dolor, estas nuevas técnicas han posibilitado que se pueda estudiar con suficiente resolución espacial el papel de determinadas regiones corticales y subcorticales en la percepción subjetiva del dolor y su modulación mediante factores cognitivos, emocionales y sociales.

En la actualidad, hay evidencia empírica de que diversas estructuras cerebrales como la corteza somestésica (primaria y secundaria), el giro cingulado anterior, la ínsula,

el tálamo, la corteza parietal posterior y la corteza prefrontal podrían estar profundamente implicadas en la representación y modulación de la experiencia del dolor en sujetos sanos. En este sentido, algunos trabajos recientes con tomografía por emisión de positrones (PET) e imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) han encontrado de forma consistente aumentos significativos en el flujo sanguíneo regional y la concentración de oxígeno en sangre de estas regiones cerebrales, cuando se aplicaban a sujetos sanos estímulos nociceptivos bajo determinadas condiciones experimentales³⁴⁻³⁸ (fig. 1).

Algunas investigaciones han encontrado una activación bilateral asociada a estimulación nociceptiva en las regiones que se extienden desde la porción anterior de la ínsula hasta la corteza somestésica secundaria (SII) y la corteza parietal asociativa³⁴, y reconocen que estas regiones constituyen auténticos centros de integración de toda la información somestésica. En este sentido, se ha constatado que el incremento de actividad en estas regiones está relacionado, particularmente, con el procesamiento de intensidades estímulares que los sujetos experimentales califican como dolorosas. Así, se ha encontrado que la actividad neuronal en la corteza SII y la ínsula está directamente asociada con la discriminación de la intensidad de los estímulos nociceptivos³⁵.

Por otra parte, en la corteza cingulada anterior (áreas 24, 25 y 32 de Brodmann) también se han encontrado aumentos en la actividad hemodinámica de las regiones mediales y rostrales asociadas a la estimulación nociceptiva. Estos cambios en la actividad cerebral se han relacionado con diferentes factores psicológicos. Así, por ejemplo, se considera que la respuesta de la corteza cingulada anterior ante estímulos nocivos está relacionada con el componente afectivo-motivacional del dolor^{36,37}. También se han encontrado diferencias significativas en la actividad de esta región cerebral dependiendo del grado de aversividad del estímulo somestésico utilizado: estímulos agradables (como el satén) desencadenan una mayor actividad en las regiones anteriores de la corteza cingulada anterior; mientras que estímulos más desagradables provocan una mayor activación en regiones posteriores y dorsales. La participación de la corteza cingulada en el procesamiento de las características afectivas de los estímulos está apoyada, además, por otras investigaciones que confirman un aumento significativo de la actividad en la corteza cingulada asociado a la presentación de estímulos desagradables (expresión facial de aversión, animales aterrorizados, notas musicales disonantes o palabras con significado negativo)³⁴.

Investigaciones recientes también han apoyado la participación de la corteza cingulada anterior en las respuestas cognitivas ante el dolor, particularmente los aspectos relacionados con la atención dirigida hacia el estímulo nociceptivo³⁹⁻⁴³. Incluso se ha propuesto una distinción funcional entre 2 regiones de la corteza cingulada ante-

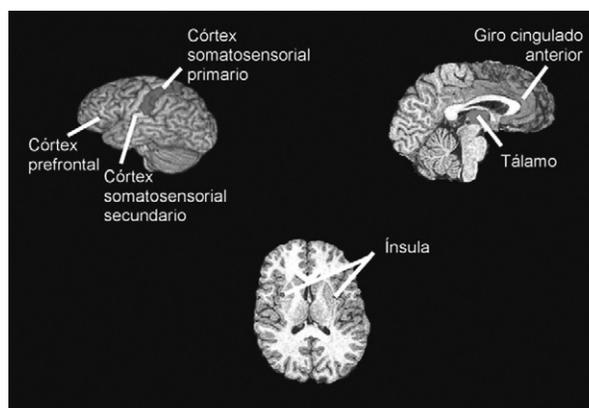


Figura 1. Estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor.

rior³⁴: el área 24 de Brodmann (porción medial de la corteza cingulada anterior), cuya actividad reflejaría los cambios atencionales hacia el estímulo nociceptivo (respuesta de orientación hacia dicho estímulo), y el área 32 (porción más rostroventral de la corteza cingulada anterior), que se activaría al dirigir la atención de forma sostenida hacia la zona corporal estimulada. Algunos autores han señalado que, al igual que ocurre en las tareas experimentales de carácter cognitivo, anticipar la inminencia de un estímulo nocivo desencadena también cambios en la actividad de las regiones más rostrales y ventrales de la corteza cingulada anterior (áreas 25 y 32 de Brodmann). Por otro lado, se ha propuesto que el nivel de certidumbre o expectativa acerca de la ocurrencia del acontecimiento aversivo podría jugar un papel relevante sobre el patrón de actividad de la corteza cingulada⁴⁴. No obstante, todavía hay discrepancias en cuanto a si la anticipación del dolor provoca un incremento^{44,45} o un descenso de la actividad neuronal^{46,47}. Hasta la fecha no hay resultados concluyentes acerca de la participación de la corteza somatosensorial primaria (SI) en el procesamiento del dolor mediante técnicas de neuroimagen^{34,48}. Varias investigaciones con PET y fMRI han mostrado un aumento significativo en la actividad de la corteza SI contralateral en la parte en la que se aplica la estimulación nociceptiva⁴⁹⁻⁵¹, mientras que otras investigaciones no han encontrado diferencias significativas³⁴. Al menos, hay 2 posibles mecanismos que pueden explicar estas diferencias, así como la falta de consistencia encontrada en los resultados. Por un lado, se ha sugerido la posibilidad de que la suma espacial y/o temporal de los estímulos nociceptivos juegue un papel relevante en el patrón de actividad observado en la corteza SI⁵². En este sentido, un metaanálisis de 30 investigaciones realizadas durante la década de los años noventa del pasado siglo, reveló que cuando la estimulación se aplica sobre una amplia superficie corporal se observan claros indicios de activación en la cor-

TABLA 1. Resumen de las posibles funciones adscritas a las diferentes regiones cerebrales durante el procesamiento del dolor en sujetos sanos

Región cerebral	Funciones psicológicas
Corteza SI	Discriminación y localización de estímulos nociceptivos
Corteza SII y área 7 de Brodmann	Integración sensorial (tacto, dolor, gusto, visión), atención espacial
Ínsula	Integración sensorial (tacto, dolor, gusto, equilibrio), visceropercepción e integración con el sistema límbico
Giro cingulado anterior (áreas 24, 25 y 32 de Brodmann)	Selección de respuesta, inhibición motora, atención, afecto
Córtex prefrontal	Afecto, emoción, memoria

teza SI³⁴. Por otro lado, es posible que el grado de activación de la corteza SI sea dependiente de factores cognitivos que modulan la percepción del estímulo. Así, diversos autores han encontrado incrementos significativos en la actividad de la corteza SI cuando la atención de los sujetos era dirigida hacia el estímulo doloroso^{48,53}. Por otra parte, parece que tanto la corteza dorsolateral prefrontal como la corteza parietal posterior pueden contribuir al procesamiento del dolor mediante su mediación en los aspectos cognitivos asociados a la localización y la codificación del estímulo nociceptivo atendido. En este sentido, se ha encontrado una distribución bilateral asimétrica de la actividad en estas regiones cerebrales asociadas al procesamiento de estímulos nociceptivos^{43,54}. Finalmente, en diversas investigaciones con PET y fMRI se han observado cambios en la actividad de estas regiones cerebrales asociadas con el procesamiento nociceptivo. En el caso de la actividad talámica, se ha mostrado también que los procesos atencionales y la vigilancia provocan aumentos bilaterales significativos⁵⁴. En consecuencia, se ha sugerido que esta actividad en el tálamo podría reflejar una reacción de *arousal* ante el dolor (tabla 1).

En resumen, hay abundante evidencia empírica que apoya la contribución de diversas regiones cerebrales en el procesamiento de estímulos nociceptivos en sujetos sanos, tales como las cortezas somatosensoriales, la corteza cingulada, las cortezas prefrontales y parietales, la ínsula y el tálamo. La activación de estas regiones cerebrales parece estar relacionada con la manipulación de diferentes aspectos psicológicos que modulan la experiencia subjetiva del dolor en sujetos sanos. De esta forma, se confirma que el procesamiento del dolor representa un fenómeno psicológico complejo en el que, además de la intervención de las vías nociceptivas, es

preciso un funcionamiento correcto de otras vías y regiones cerebrales.

Correlatos cerebrales del procesamiento del dolor en pacientes con fibromialgia

En cuanto al análisis de las áreas cerebrales implicadas en el procesamiento nociceptivo en pacientes con dolor crónico, varias investigaciones de neuroimagen han revelado que estos pacientes presentan un patrón anómalo de actividad en determinadas regiones cerebrales en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, todavía no hay resultados definitivos que aclaren si dicho patrón implica una excesiva o una reducida actividad cerebral. Así, trabajos recientes han demostrado que la estimulación térmica dolorosa en pacientes con síndrome doloroso regional complejo (CRPS)⁵⁵ o en pacientes con lumbalgia crónica de tipo mecánico⁵⁶, desencadena un patrón de actividad cerebral similar al que se puede observar en sujetos sanos. Por otro lado, algunas investigaciones han observado que los estímulos nociceptivos desencadenan una actividad cerebral anormal en pacientes con dolor crónico en comparación con sujetos sanos^{57,58}. En este contexto, se ha observado que los estímulos térmicos desencadenan en los pacientes con artritis reumatoide una disminución de la actividad en las regiones cerebrales que se activaban durante la presentación de estímulos térmicos dolorosos en los sujetos sanos (corteza cingulada anterior, corteza prefrontal medial y orbitofrontal)⁵⁷. De forma similar, y atendiendo a pacientes con fibromialgia, se ha observado una reducción significativa en el flujo regional cerebral de estos pacientes⁵⁸. Mientras que, contrariamente, otras investigaciones han revelado que los pacientes con fibromialgia presentan mayor actividad en diversas regiones cerebrales que los sujetos sanos tanto ante la estimulación dolorosa como ante la no dolorosa⁵⁹. En definitiva, sea como sea, estos resultados experimentales sugieren que el síndrome de fibromialgia representa un estado característico de dolor crónico en el que la sensibilización del SNC debe jugar un papel muy relevante. Una posible explicación para la discrepancia de estas investigaciones reside en el hecho de que, por motivos éticos, los estímulos dolorosos se aplican en regiones corporales alejadas del lugar donde el paciente localiza el dolor. Por tanto, resulta difícil la interpretación de los datos obtenidos, puesto que los cambios observados se pueden deber tanto a la manipulación experimental realizada, como a efectos inespecíficos provocados por una reducida atención hacia los estímulos térmicos aplicados. Otra limitación metodológica es, sin duda, la escasa relevancia clínica que poseen los estímulos nociceptivos que se utilizan de forma estándar en el laboratorio (láser, presión mecánica, descarga eléctrica). Finalmente, cabe destacar que son pocas las investiga-

ciones en pacientes con dolor crónico que van acompañadas de un análisis de los umbrales sensoriales, que permita adecuar la intensidad de los estímulos aplicados a la percepción subjetiva del dolor.

En uno de los escasos trabajos que hay acerca del tema, se compararon diferentes umbrales para el dolor y la actividad cerebral ante la estimulación térmica entre pacientes con fibromialgia y sujetos sanos⁶⁰. Los autores encontraron que la intensidad de estimulación térmica necesaria para provocar la percepción subjetiva de dolor en los pacientes con fibromialgia era significativamente más reducida (interpretado como un signo de excesiva sensibilidad) que la intensidad necesaria para provocar una sensación comparable de dolor en los sujetos sanos. Pero, además, se mostró que dicho nivel de intensidad estimular desencadenaba en los pacientes con fibromialgia un patrón de actividad cerebral similar al provocado por una intensidad estimular significativamente mayor en los sujetos sanos. En otras palabras, se encontró que ante el mismo nivel subjetivo de percepción de dolor, los sujetos sanos presentaban una actividad cerebral similar ante estímulos intensos que los pacientes con dolor ante estímulos de intensidad significativamente más reducida. Por otro lado, se observó que la aplicación de una intensidad estimular similar en ambos grupos (es decir, intensidad estimular que provocaba dolor en los pacientes con fibromialgia, pero que resultaba indolora en los sujetos sanos) desencadenaba diferencias significativas en la actividad de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de estímulos nociceptivos (corteza cingulada anterior, corteza SI, ínsula, etc.).

Para paliar estos problemas metodológicos y éticos, algunos autores han propuesto estrategias alternativas. Así, por ejemplo, se ha manipulado la aparición/desaparición del estado de dolor clínico mediante sustancias químicas (incluidas sustancias analgésicas), o mediante la alteración reversible de los tejidos que originan el dolor crónico (p. ej., distensión de las paredes del estómago en pacientes con dolores gastrointestinales). En una investigación reciente, se examinaron las respuestas cerebrales ante estimulación nociceptiva de un grupo de pacientes con síndrome de dolor regional complejo antes y después del bloqueo anestésico de los nervios simpáticos⁵⁵. Curiosamente, se pudo observar que los pacientes en los que el dolor se reducía temporalmente por efectos de la anestesia, mostraban una reducción de la hiperactividad observada inicialmente en las cortezas prefrontales y cingulada anterior. Básicamente, la comparación intrasujetos entre los registros realizados cuando el paciente percibía el dolor y cuando se encontraba libre de dolor, corrobora el papel central que juega la actividad cerebral durante la experiencia del dolor clínico, pero arroja poca luz acerca de las características anómalas del procesamiento nociceptivo en los pacientes con dolor crónico.

En otras ocasiones se han comparado las diferencias en la actividad cerebral que desencadenan la estimulación nociceptiva y no-nociceptiva dentro de una misma muestra de pacientes con dolor crónico. Recientemente, se comparó la respuesta cerebral ante estímulos somestésicos (leve roce y estimulación nociceptiva) presentados por debajo y por encima del umbral de percepción en un grupo de pacientes con dolor⁶¹. El análisis de las imágenes de fMRI mostró que habían respuestas anómalas en determinadas regiones cerebrales dependiendo de si el estímulo táctil era percibido o no. Así, el estímulo nociceptivo activó el tálamo, la región medial de la corteza cingulada anterior y algunas regiones motoras (áreas de Brodmann 44/45); mientras que la estimulación táctil subliminal provocó la disminución de actividad en las cortezas somestésicas SI y SII, la corteza parietal posterior y la corteza prefrontal, así como una activación de la porción rostral de la corteza cingulada anterior.

Finalmente, cabe destacar aquí una investigación con fMRI en la que se examinó la relación entre la presencia de pensamientos catastróficos y un posible patrón anormal de actividad cerebral ante la estimulación mecánica en pacientes con fibromialgia⁶². Los autores encontraron que las puntuaciones en la subescala "catastrofismo" del cuestionario de estrategias de afrontamiento⁶³ presentaban una correlación positiva con un aumento de la actividad metabólica en diversas regiones cerebrales que procesan la información acerca del dolor. Asimismo, se observó que los sujetos que puntuaban alto en esta subescala mostraban más activación en regiones implicadas en la anticipación del dolor (corteza frontal medial, cerebelo), la atención hacia el dolor (giro cingulado anterior, corteza prefrontal dorsolateral), los aspectos afectivos del dolor (*claustrum*) y el control motor. En definitiva, esta investigación sugiere que los pensamientos catastróficos juegan un papel muy relevante en la percepción del dolor en los pacientes con fibromialgia mediante la activación de los mecanismos cerebrales responsables del procesamiento cognitivo y afectivo del dolor.

En definitiva, hay cierta evidencia experimental que apunta a que los pacientes con fibromialgia presentan una activación anómala en diversas regiones cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor. Los datos revisados aquí parecen indicar que los estímulos dolorosos desencadenan mayor activación cerebral en pacientes con fibromialgia que en sujetos sanos. Particularmente, resulta interesante la observación de que en estos pacientes, también los estímulos no dolorosos (por debajo del umbral para el dolor) consiguen activar regiones cerebrales, fundamentalmente, implicadas en el procesamiento del dolor en sujetos sanos. En nuestra opinión, estos resultados apuntan hacia un funcionamiento anómalo de los mecanismos psicobiológicos responsables de la percepción del dolor en pacientes con fibromialgia frente a sujetos sanos.

Modulación del procesamiento cerebral de la información en pacientes con fibromialgia

Como se ha mencionado más arriba, el dolor crónico representa un fenómeno complejo en el que intervienen factores fisiológicos, psicológicos y sociales. En este sentido, se debe tener en cuenta que tanto las cogniciones o pensamientos (creencia, miedo, depresión, ansiedad, indefensión, etc.), como las sensaciones generadas por otros estímulos en la periferia pueden contribuir a reducir o amplificar la percepción subjetiva del dolor (p. ej., efecto placebo, analgesia por estrés, anticipación del dolor, etc.).

En general, los pacientes con dolor crónico se caracterizan por un sesgo atencional hacia la información nociceptiva, un peor rendimiento en tareas de interferencia con contenido emocional, así como en el recuerdo libre de palabras con contenido afectivo y una excesiva hipervigilancia hacia sensaciones corporales⁶⁴. En el caso de la fibromialgia, hay algunos datos conductuales que sugieren un funcionamiento cognitivo anómalo en estos pacientes. En este sentido, se ha observado que los pacientes con fibromialgia son más ansiosos y presentan más quejas somáticas que los pacientes con artritis reumatoide, aunque no muestran un déficit atencional mayor que otros pacientes con dolor osteomuscular crónico⁶⁵. Estos datos parecen sugerir que los pacientes con dolor crónico, incluidos los pacientes con fibromialgia, dirigen excesivos recursos atencionales hacia el procesamiento del dolor, y exhiben una mayor interferencia que los sujetos sanos cuando se les presentan tareas cognitivas que exigen una reorganización de dichos recursos.

Una parte importante de la investigación actual acerca de la fibromialgia se dirige a evaluar los cambios en la actividad cerebral que se producen asociados al procesamiento cognitivo de los pacientes con fibromialgia. El registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electroencefalografía (EEG) o magnetoencefalografía (MEG), junto con paradigmas experimentales propios de la psicología pueden proporcionar algunos detalles relevantes acerca del procesamiento de la información sensorial que realizan los pacientes con fibromialgia. En particular, el registro de los potenciales evocados constituye un instrumento muy útil para analizar la influencia de factores emocionales y cognitivos sobre el procesamiento de información relacionada con el dolor. Incluso, se ha puesto de manifiesto que el registro de potenciales evocados somestésicos proporciona un método fácil y válido para examinar la hiperexcitabilidad del SNC en pacientes con fibromialgia^{30,66,67}, así como las variables cognitivas implicadas en el procesamiento de la información somatosensorial como, por ejemplo, la atención⁶⁸. De esta forma, se pueden analizar los correlatos cerebrales del procesamiento de la información somatosensorial cuando se manipula la frecuencia con

la que se presentan los estímulos a los sujetos. En este tipo de tarea experimental, los potenciales evocados que desencadenan los estímulos menos frecuentes se caracterizan por la aparición de una determinada onda positiva alrededor de los 200-400 ms (milisegundos) (denominada P300) después de la aparición del estímulo, cuya amplitud parece reflejar el proceso cognitivo implicado en la integración en la memoria de la información sensorial y el contexto en el que ocurre el estímulo⁶⁹. No obstante, hay pocos trabajos experimentales que hayan aplicado esta metodología para examinar los correlatos cerebrales del procesamiento de la información en pacientes con fibromialgia.

Una investigación reciente con estímulos auditivos ha puesto de manifiesto que los pacientes con fibromialgia presentan diferencias significativas con respecto a sujetos sanos en la amplitud del componente P300 de los potenciales evocados⁷⁰. En el experimento, los sujetos debían contar el número de tonos de 2.000 Hz que aparecían de forma poco frecuente (el 15% de los ensayos) e ignorar los tonos de 1.000 Hz que se presentaron frecuentemente (el 85% de los ensayos) intercalados con los anteriores. Los autores observaron que los pacientes con fibromialgia mostraban amplitudes más reducidas ante los estímulos raros que los sujetos sanos. Un resultado similar se ha encontrado en un trabajo reciente de nuestro grupo de investigación con la aplicación de estímulos somestésicos a pacientes con fibromialgia y pacientes con dolor osteomuscular originado por radiculopatía o artritis reumatoide⁷¹. En este experimento, todos los sujetos se estimularon en la mano izquierda con una frecuencia alta (el 85,7% de los ensayos) y en la mano derecha con una menor frecuencia (el 14,3% de los ensayos). Mientras que para el grupo de pacientes con radiculopatía y artritis reumatoide, los estímulos frecuentes generaban una mayor amplitud en el componente P300 de los potenciales evocados somatosensoriales, se encontró que en los pacientes con fibromialgia no habían diferencias entre la amplitud del componente P300 desencadenado por estímulos frecuentes e infrecuentes. Otras investigaciones han examinado directamente la influencia de variables emocionales y sociales sobre el procesamiento cerebral de los estímulos somatosensoriales en pacientes con fibromialgia^{71,72}. En el trabajo mencionado más arriba⁷¹, se encontró también que el procesamiento cerebral de los estímulos somatosensoriales en los pacientes con fibromialgia podía verse influido por el contexto afectivo en el que ocurría la estimulación. Así, por ejemplo, se demostró que los componentes más tempranos de los potenciales somatosensoriales (entre 50 y 200 ms después de la aparición del estímulo) desencadenados en un contexto afectivo negativo eran mayores que los desencadenados en un contexto afectivo positivo. Paralelamente, se encontró que el contexto negativo generado mediante la presentación de imágenes desagradables hacía aumentar el do-

lor de los pacientes con fibromialgia, mientras que el contexto positivo generado mediante imágenes agradables no afectaba al dolor. Curiosamente, estas diferencias en el procesamiento cerebral y en la percepción subjetiva del dolor sólo aparecían entre los pacientes con fibromialgia y no en los pacientes con dolor osteomuscular de origen orgánico. Estos resultados confirman el papel relevante que parecen jugar las emociones negativas en la percepción del dolor en los pacientes con fibromialgia^{73,74}, aunque, sin duda, se necesitan más datos para confirmar una alteración del procesamiento cerebral en función del contexto afectivo en estos pacientes y en otros pacientes con dolor crónico.

También se ha analizado la influencia que ejerce una persona relevante para el paciente con fibromialgia sobre la percepción subjetiva del dolor y el procesamiento cerebral de la información somatosensorial⁷². Para ello, se examinaron los umbrales de dolor y la actividad cerebral ante estimulación no-nociceptiva de los pacientes bajo 2 situaciones experimentales: “solo en el laboratorio” y “acompañado por su pareja”. Los resultados de esta investigación mostraron que la presencia de la otra persona provocaba un aumento significativo del umbral para el dolor (es decir, menor sensibilidad al dolor) en los puntos sensibles en comparación con la situación de “solo en el laboratorio” para las personas con fibromialgia; pero, no se encontraron diferencias para los sujetos del grupo control (compuesto por personas que habían tenido migraña crónica). Asimismo, se observó en los pacientes con fibromialgia que la actividad cerebral sobre la corteza somatosensorial primaria desencadenada por estímulos táctiles no dolorosos, era además más reducida cuando los sujetos se encontraban acompañados que cuando se realizaban el registro electrofisiológico solos en el laboratorio. Nuevamente, se confirmó la presencia de un procesamiento cerebral anómalo de la información nociceptiva y no-nociceptiva en pacientes con fibromialgia. Además, este trabajo puso de relieve la importancia de considerar los factores sociales en la evaluación del dolor crónico y apuntó hacia la importancia del apoyo social en el mantenimiento de determinados síndromes de dolor, como en el caso de la fibromialgia.

Finalmente, se ha examinado el procesamiento cerebral de la información relacionada con el dolor mediante descriptores de dolor²⁹. En este experimento, los sujetos debían realizar una tarea de decisión léxica en la que se habían incluido descriptores afectivos y sensoriales del dolor, así como palabras neutras. En primer lugar, los resultados indicaron que las palabras utilizadas desencadenaban cambios característicos en los potenciales evocados visuales y, por tanto, podían considerarse como estímulos adecuados para examinar la actividad cerebral asociada al procesamiento de información relacionada con el dolor. En segundo lugar, se observó que las palabras relacionadas con la descripción del dolor generaban

un mayor aumento en la amplitud de algunos componentes de los potenciales evocados (P300 y N400) que las palabras neutras. Y, en tercer lugar, que en las fases más tardías del procesamiento cerebral de las palabras, los sujetos sanos mantenían esta diferenciación entre las 2 categorías de palabras, mientras que esta diferencia desaparecía en los sujetos con fibromialgia. De acuerdo con otros trabajos que habían sugerido que los pacientes con fibromialgia muestran déficit en el procesamiento afectivo del dolor⁶⁰, los resultados de este trabajo confirman que en estos pacientes los descriptores afectivos del dolor generan un patrón de actividad cerebral similar al que generan las palabras sin contenido afectivo.

En resumen, la evidencia que hay en la actualidad apunta a que el procesamiento cerebral de la información relacionada con el dolor se encuentra alterado en los pacientes con fibromialgia. Así, estos pacientes no sólo presentan un estado de hiperexcitabilidad cortical ante la información nociceptiva, sino que su procesamiento cognitivo y afectivo del dolor muestra características diferenciales con respecto al de los sujetos sanos. Como se ha indicado más arriba, el dolor representa un fenómeno complejo que va más allá del procesamiento nociceptivo y en el que los factores cognitivos (memoria, atención, aprendizaje), afectivo-motivacionales y sociales parecen jugar un papel relevante en los pacientes con dolor crónico. Las investigaciones futuras deberán despejar el papel que desempeñan estos factores biopsicosociales en el mantenimiento del dolor de forma crónica.

Conclusiones

La fibromialgia constituye un síndrome de dolor crónico en el que, sin una causa etiopatogénica clara, se observa un patrón de hipersensibilidad generalizada en varias regiones corporales, acompañada de signos evidentes de hiperexcitabilidad del SNC. La evidencia clínica y experimental que se ha adquirido en los últimos años permite afirmar que el funcionamiento cerebral de los pacientes con fibromialgia se encuentra de alguna forma desorganizado. Asimismo, desde el punto de vista conductual, resulta obvio que el dolor desencadena una respuesta de estrés caracterizada por alteraciones neuroendocrinas, fatiga, cambios de humor, ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas y, en general, un empeoramiento del estado de salud y la calidad de vida del paciente. A su vez, es bastante probable que este malestar generalizado (y esta limitación de las capacidades cognitivas del individuo), facilite la aparición de pensamientos y estrategias cognitivas negativas (p. ej., falta de autoeficacia, indefensión aprendida) y acabe deteriorando las relaciones sociales (apoyo social, nivel de actividad, etc.), creando un círculo vicioso que incrementa la situación de estrés y, probablemente, manten-

ga el dolor en la fibromialgia. Aunque es muy probable que todos estos factores también acaben condicionando el funcionamiento cerebral de los pacientes con dolor crónico, hasta la fecha hay escasas investigaciones que hayan abordado esta hipótesis de trabajo en el caso de los pacientes con fibromialgia. Así, sería interesante conocer hasta qué punto está alterado no sólo el funcionamiento de los sistemas cerebrales encargados de procesar los estímulos nocivos que llegan al cuerpo, sino también de los otros sistemas que permiten pensar, sentir, recordar, distraer, etc. La investigación futura deberá determinar hasta qué punto el mantenimiento del dolor crónico en este tipo de pacientes se encuentra asociado a estos cambios plásticos que se producen a largo plazo en el cerebro.

No cabe duda que en los próximos años se podrán explicar los mecanismos que establecen y mantienen una conducta de dolor crónico a lo largo del tiempo. En la actualidad, sólo se puede afirmar que posiblemente la solución a este enigma se encontrará en un enfoque multidisciplinar y biopsicosocial, que permita abordar no sólo las posibles alteraciones en las vías y estructuras encargadas del procesamiento nociceptivo, sino también todos los aspectos relacionados con la percepción del dolor.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido preparado gracias a ayudas de investigación procedentes del Ministerio de Ciencia y Tecnología y Fondos FEDER (proyectos del Plan Nacional de I+D+I: BSO2001-0693, SEJ2004-01330).

Bibliografía

1. Wolfe FW, Smythe HA, Yunas MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
2. Wolfe F. What use are fibromyalgia control points? *J Rheumatol.* 1998; 25:546-50.
3. Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:593-609.
4. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain.* 1993;52:259-85.
5. Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci.* 1997;20:404-19.
6. Garry EM, Jones E, Fleetwood-Walker SM. Nociception in vertebrates: key receptors participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. *Brain Res Rev.* 2004;46:216-24.
7. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:385-9.
8. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of automatic nervous balance in patients with fibromyalgia: A heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1966-71.
9. Martínez-Lavín M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomised pilot study (ISCRTN 70707830). *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:2.
10. Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:7687-92.
11. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1593-601.
12. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:313-21.
13. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain.* 1996;68:375-83.
14. Bendsen L, Norregaard J, Jensen R, Olesen J. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:98-102.
15. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain.* 1997;70:41-51.
16. Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1998;25:152-5.
17. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2001;91:165-75.
18. Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ. Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain.* 2004;110:689-96.
19. McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain.* 1996;66:133-44.
20. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995;38:926-38.
21. Okifuji A, Turk DC, Marcus DA. Comparison of generalized and localized hyperalgesia in patients with recurrent headache and fibromyalgia. *Psychosom Med.* 1999;61:771-80.
22. Maquet D, Croisier JL, Demoulin C, Crielaard JM. Pressure pain thresholds of tender point sites in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Eur J Pain.* 2004;8:111-7.
23. Mikkelsen M, Latikka P, Kautiainen H, Isomeri R, Isomaki H. Muscle and bone pressure pain threshold and pain tolerance in fibromyalgia patients and controls. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73:814-8.
24. Granges G, Littlejohn G. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1993;36:642-6.
25. Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain.* 1994; 59:45-53.
26. Okifuji A, Turk DC. Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2002;27:129-41.
27. Petzke F, Khine A, Williams D, Groner K, Clauw DJ, Gracely RH. Dolorimetry performed at 3 paired tender points highly predicts overall tenderness. *J Rheumatol.* 2001;28:2568-9.
28. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003;105:403-13.
29. Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain.* 2005;9:293-303.
30. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;100:165-8.
31. Chang L, Mayer EA, Johnson T, FitzGerald LZ, Naliboff B. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain.* 2000;84:297-307.
32. Ferguson RJ, Ahles TA. Private body consciousness, anxiety and pain symptom reports of chronic pain patients. *Behav Res Ther.* 1998;36:527-35.
33. Peters ML, Vlaeyen JW, Van Drunen C. Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain.* 2000;86:283-92.
34. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin.* 2000;30:263-88.
35. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol.* 1999;82:1934-43.
36. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12:195-204.
37. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science.* 1997;277:968-71.
38. Rolls ET, O'Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex.* 2003;13:308-17.
39. Peyron R, García-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, et al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain.* 1999;122:1765-80.

40. Faymonville ME, Roediger L, Del Fiore G, Delguedre C, Phillips C, Lamy M, et al. Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis. *Cogn Brain Res*. 2003;17:255-62.
41. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol*. 1997;77:3370-80.
42. Derbyshire SW, Vogt BA, Jones AK. Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res*. 1998;118:52-60.
43. Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*. 2000;85:359-74.
44. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo. *Trends Cogn Sci*. 2003;7:197-200.
45. Hsieh JC, Stone-Elander S, Ingvar M. Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 1999;262:61-4.
46. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage*. 2003;19:1738-47.
47. Porro CA, Baraldi P, Pagnoni G, Serafini M, Facchin P, Maieron M, et al. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci*. 2002;22:3206-14.
48. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7705-9.
49. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8538-42.
50. Ferretti A, Babiloni C, Gratta CD, Caulo M, Tartaro A, Bonomo L, et al. Functional topography of the secondary somatosensory cortex for non-painful and painful stimuli: an fMRI study. *Neuroimage*. 2003;20:1625-38.
51. Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB, et al. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain*. 1998;121:931-47.
52. Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasympathetic cortex. *Pain*. 1999;81:273-82.
53. Ploghaus A, Tracey I, Clare S, Gati JS, Rawlins JN, Matthews PM. Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:9281-6.
54. Derbyshire SW, Jones AK. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain*. 1998;76:127-35.
55. Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, Szevenyi NM. Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neurosci Lett*. 2001;311:193-7.
56. Derbyshire SW, Jones AK, Creed F, Starz T, Meltzer CC, Townsend DW, et al. Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage*. 2002;16:158-68.
57. Jones AK, Derbyshire SW. Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:601-7.
58. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2823-33.
59. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31:364-78.
60. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1333-43.
61. Mailis-Gagnon A, Giannoylis I, Downar J, Kwan CL, Mikulis DJ, Crawley AP, et al. Altered central somatosensory processing in chronic pain patients with "hysterical" anesthesia. *Neurology*. 2003;60:1501-7.
62. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004;127:835-43.
63. Rosenstiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain*. 1983;17:33-44.
64. Eccleston C, Crombez G, Aldrich S, Stannard C. Attention and somatic awareness in chronic pain. *Pain*. 1997;72:209-15.
65. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum*. 2002;47:639-44.
66. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 1994;58:185-93.
67. Granot M, Buskila D, Granovsky Y, Sprecher E, Neumann L, Yarnitsky D. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1881-7.
68. Eimer M, Forster B. Modulations of early somatosensory ERP components by transient and sustained spatial attention. *Exp Brain Res*. 2003;151:24-31.
69. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol*. 2000;38:3-19.
70. Ozgocmen S, Yoldas T, Kamanli A, Yildizhan H, Yigiter R, Ardicoglu O. Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:551-5.
71. Montoya P, Sitges C, Garcia-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N, et al. Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among fibromyalgia patients. *Psychosom Med*. 2005;67:957-63.
72. Montoya P, Larbig W, Braun C, Preissl H, Birbaumer N. Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50:4035-44.
73. Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Croford LJ. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*. 2003;102:243-50.
74. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ Jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2003;105:215-22.