



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS



UNIVERSIDAD DE GRONINGEN

**ACTIVIDAD CEREBRAL RELACIONADA AL PROCESAMIENTO Y REGULACIÓN EMOCIONAL EN
FIBROMIALGIA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:

THANIA GUADALUPE BALDUCCI GARCÍA

Tutor: **Dr. Eduardo A. Garza-Villarreal**. Instituto de Neurobiología, UNAM

Tutor: **Dr. André Aleman**. Universidad de Groningen

Comité Tutor: **Dr. Jorge Julio González Olvera**. Secretariado Técnico del Consejo Nacional de Salud Mental

Comité Tutor: **Dr. Francisco Julio Pellicer Graham**. Instituto Nacional de Psiquiatría

Comité Tutor: **Dr. Juan José Sánchez Sosa**. Facultad de Psicología, UNAM

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, noviembre de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. Resumen	4
2. Antecedentes	5
2.1. Fibromialgia	5
2.2. Procesamiento y regulación emocional	7
2.3. Resonancia magnética funcional como herramienta de estudio de los procesos cognitivos ..	9
2.4. Neurobiología del procesamiento y regulación emocional.....	10
2.5. Procesamiento y regulación emocional en fibromialgia	12
3. Pregunta de investigación	16
4. Justificación	17
5. Hipótesis	18
6. Objetivos	20
7. Material y métodos	21
7.1. Diseño.....	21
7.2. Población y muestra	21
7.3. Criterios de selección	22
7.4. Variables	23
7.5. Instrumentos	28
7.6. Procedimiento	35
8. Consideraciones éticas	47

9. Consideraciones financieras	48
10. Resultados	49
10.1. Reclutamiento y tamaño de la muestra	49
10.2. Resultados sociodemográficos y clínicos.....	49
10.3. Resultados conductuales.....	53
10.4. Activación cerebral.....	55
10.5. Conectividad funcional: interacciones psicofisiológicas generalizadas.....	57
11. Discusión	60
11.1. Limitaciones y perspectivas.....	64
11.2. Conclusiones	65
12. Referencias bibliográficas	67
13. Anexos	77

1. Resumen

Fibromialgia, una condición que se caracteriza por la presencia de dolor crónico, frecuentemente es acompañada por alteraciones emocionales. En este trabajo se estudió la activación y conectividad funcional (FC) del cerebro durante el procesamiento y regulación emocional en fibromialgia. Se incluyeron treinta mujeres con fibromialgia y treinta y un mujeres sanas en el estudio. Escalas psicométricas fueron aplicadas para medir alexitimia, uso de estrategias de regulación emocional, y severidad de los síntomas depresivos y ansiosos. Posteriormente, las participantes ejecutaron una tarea de procesamiento y regulación emocional durante la obtención de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). El análisis se realizó con un ANCOVA 2 x 2 para evaluar la interacción del grupo (fibromialgia o controles) y valencia de los estímulos emocionales (positiva o negativa) y el efecto principal del grupo en la activación cerebral y la FC. La FC de regiones cerebrales relacionadas al procesamiento y regulación emocional (amígdala, ínsula anterior, hipocampo y corteza del cíngulo anterior pregenual (pACC) durante la tarea fue evaluada mediante interacciones psicofisiológicas generalizadas. Se encontró que la corteza occipital lateral superior izquierda presentó mayor activación en fibromialgia comparado con los controles sanos durante el procesamiento y regulación emocional independientemente de la valencia del estímulo. Respecto a la FC, encontramos una interacción (valencia x grupo) entre la FC de la pACC y las cortezas precentral, postcentral, premotora, opérculos frontal y central. Estos resultados sugieren alteraciones en la función y conectividad funcional durante el procesamiento y regulación emocional en fibromialgia, lo que pudiera contribuir a entender la elevada prevalencia de síntomas psicológicos en este grupo.

2. Antecedentes

2.1. Fibromialgia

La fibromialgia es una condición caracterizada por la presencia de dolor crónico difuso que se acompaña por síntomas como rigidez matutina, fatiga, trastornos del sueño y alteraciones cognitivas (Daniel J. Clauw, 2009). En cuanto a su epidemiología, se han documentado prevalencias entre 1 al 11% en muestras comunitarias de diversos países (McBeth & Jones, 2007). Un metaanálisis de 2017 señala que la prevalencia en la población general es de 1.78%, con una elevada disparidad entre sexos, pues se encontró en el 3.98% de las mujeres, y tan sólo en el 0.01% de los hombres (Heidari, Afshari, & Moosazadeh, 2017). También es más frecuente en personas con otros trastornos reumatológicos y funcionales como el síndrome de intestino irritable (Bayrak, 2020). En México, se realizó un estudio en la consulta externa de reumatología en el Hospital General de México entre 1995 y 1996 encontrando una incidencia de 4.1%, en una muestra que resultó ser conformada en su totalidad por mujeres (Clark, 2001).

La fibromialgia es una enfermedad discapacitante, afectando de forma notable todas las esferas de la vida de quienes la padecen, incluyendo sus actividades de la vida diaria y laboral (Lacasse, Bourgault, & Choiniere, 2016), ya que presentan: menor estado general de salud medido por el funcionamiento físico; dificultades ocasionadas por problemas físicos y el dolor; dificultades ocasionadas por problemas emocionales y salud mental. En todas estas mediciones, las personas con fibromialgia presentan mayores dificultades que la población general y que población con otros trastornos dolorosos crónicos tales como artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, y otros trastornos no dolorosos tales como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, infarto al miocardio reciente (Hoffman & Dukes, 2008).

La etiología de este trastorno continúa siendo desconocida, pues si bien se ha concebido como un estado de dolor centralizado, es decir, que el origen del dolor o la amplificación de éste ocurre a nivel del sistema nervioso central (D. J. Clauw, 2014), se desconocen los mecanismos a través de los cuales se desarrolla esta sensibilización. Se ha propuesto que contribuyen factores genéticos (Ablin & Buskila, 2015), inmunológicos (Albrecht et al., 2019; Seo et al., 2021; Sluka & Clauw, 2016), y neuroendocrinos (Adler & Geenen, 2005).

El diagnóstico de la fibromialgia es clínico, siendo el estándar actual los criterios del Colegio Americano de Reumatología publicados en 2016 (Wolfe et al., 2016). De acuerdo con estos criterios, es necesario para el diagnóstico presentar dolor generalizado por al menos tres meses que sea acompañado por un conglomerado de síntomas de los cuales muchos se relacionan al síndrome de sensibilización central, como fatiga, molestias abdominales, mareo, tinnitus, entre otros.

Además de los síntomas físicos relacionados a sensibilización central, es frecuente encontrar en pacientes con fibromialgia la presencia de síntomas y trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad, con una prevalencia a lo largo de la vida para trastorno depresivo estimada por arriba del 50%, mientras que para ansiedad varía entre 9 y 33% dependiendo del trastorno de ansiedad específico (Kleykamp et al., 2021).

El tratamiento de la fibromialgia continúa siendo un reto clínico. La pobre comprensión de su etiología, la multiplicidad de síntomas físicos y mentales con los que se presenta, muchos de los cuales presentan mejoría limitada con los tratamientos habituales, y la variabilidad del cuadro clínico entre pacientes, contribuyen a sea difícil la aplicación de tratamientos estandarizados, siendo necesario enfocarse en las necesidades específicas de cada paciente (Sarzi-Puttini, Giorgi, Marotto, & Atzeni, 2020).

De entre todos los síntomas y fenómenos relacionados con la fibromialgia, en este trabajo nos enfocaremos en lo que respecta al procesamiento y regulación emocional, pues de acuerdo con las

teorías cognitivas de la depresión y ansiedad, éstas son resultado de alteraciones en el procesamiento y regulación emocional (Beck, 1979; Chahar Mahali, Beshai, Feeney, & Mishra, 2020). Ambas condiciones, depresión y ansiedad, tienen un importante impacto en la fibromialgia, pues quienes padecen estas condiciones llegan a presentar más dolor, alteraciones del sueño, disfunción sexual, reducción en el funcionamiento físico y en la calidad de vida, así como peor respuesta al tratamiento (Galvez-Sánchez, Montoro, Duschek, & Reyes del Paso, 2020; Lange & Petermann, 2010). Es debido a esto que comprender los sustentos neurobiológicos del procesamiento y regulación emocional en fibromialgia podría contribuir a comprender, prevenir o tratar la depresión y ansiedad en la fibromialgia, con un potencial impacto también en el dolor.

En la siguiente sección introduciremos nociones generales sobre el procesamiento y regulación emocional; resumiremos los fundamentos de la resonancia magnética funcional (fMRI), pues es una herramienta ampliamente utilizada en el estudio de la neurobiología de procesos cognitivos como el procesamiento y regulación emocional; entonces, abordaremos dichos procesos neurobiológicos, para finalizar con las alteraciones en el procesamiento y regulación emocional encontradas en fibromialgia.

2.2. Procesamiento y regulación emocional

Las emociones son procesos dinámicos que surgen de la interacción entre el individuo con el ambiente y consigo mismo. Esta perspectiva permite analizar la experiencia emocional descomponiéndola en una serie de elementos que facilitan estudiar cómo se generan las emociones y la respuesta emocional asociada. La teoría apreciativa de las emociones (Arnold, 1960; Richard S Lazarus, 1991; Klaus R. Scherer, 1999) es un marco teórico particularmente conveniente para este fin. Esta teoría fue desarrollada a partir de la observación de que un mismo estímulo podría generar distintas emociones en distintos individuos, e incluso en el mismo individuo en un momento

diferente. Se ha propuesto que la apreciación del estímulo es el factor mediador entre el estímulo y la emoción generada. Además, las apreciaciones no son estáticas, sino que cambian de acuerdo con las metas o necesidades del individuo (R. S. Lazarus, 1993; Klaus R Scherer, 2009; Yih, Uusberg, Taxer, & Gross, 2019). De acuerdo con la teoría apreciativa, una situación específica fungirá como estímulo emocional tan pronto como sea capturado por la atención del individuo. En ese momento ocurre la apreciación, una evaluación del estímulo en términos de su impacto en las metas actuales del individuo. Entonces, una respuesta conductual, psicológica y fisiológica inicial es generada con la intención de acercar al individuo a su meta. Esta respuesta de apreciación relativamente automática determina el tipo y la intensidad de la respuesta emocional, constituyendo el procesamiento inicial de la emoción. En resumen, la apreciación dirige la respuesta emocional inicial al estímulo determinado y desencadena una respuesta inicial.

A continuación, la respuesta emocional inicial es regulada, lo que implica un intento por parte del individuo por modificar la experiencia emocional y su expresión (Gross, 1998). Esto puede lograrse al modificar uno o más aspectos de la emoción y los procesos relacionados, incluyendo la atención o la apreciación dadas al estímulo (regulación enfocada en los antecedentes) o la conducta mostrada como respuesta (regulación enfocada en la respuesta), entre otras posibilidades. De esta forma, es posible modificar una experiencia emocional negativa para hacerla menos negativa (regulación a la baja) o una experiencia positiva hacerla más positiva (regulación hacia arriba), por ejemplo.

De las estrategias enfocadas en los antecedentes, la más estudiada ha sido la reapreciación cognitiva, que implica la reinterpretación de un estímulo emocional de forma que modifique su impacto emocional (Gross & John, 2003). Ésta es además una estrategia consciente y funcional. La reapreciación cognitiva puede reducir la experiencia subjetiva ante estímulos emocionales negativos y la conducta relacionada a la expresión emocional sin incrementar la activación fisiológica (John & Gross, 2004). Cognitivamente, esta estrategia de regulación requiere la ejecución de múltiples

procesos necesarios para generar, mantener e implementar la reinterpretación, así como monitorizar el cambio en el estado afectivo (Ochsner & Gross, 2008). Todos estos procesos implican funciones tales como la memoria de trabajo, atención selectiva, funciones de lenguaje para crear una nueva narrativa, entre otras.

La estrategia enfocada en la respuesta más estudiada ha sido la supresión, que en su variante expresiva se define como el intento de inhibir o reducir la conducta de expresión emocional que ya se ha puesto en marcha, es decir, esta estrategia de regulación ocurre una vez que las respuestas conductuales asociadas a una emoción ya se han generado (Gross & John, 2003). La supresión, a pesar de modificar la parte conductual de la respuesta emocional, no reduce la experiencia subjetiva ni la respuesta fisiológica ante emociones negativas. Los esfuerzos repetidos por suprimir la conducta ligada a la respuesta emocional utilizan recursos cognitivos, lo cual termina por depletarlos, como se demuestra en tareas donde posterior a un estímulo emocional, que se pide sea regulado, se realiza una tarea de memoria, siendo peor el desempeño cuando se utiliza la supresión, que cuando se emplea reapreciación cognitiva (Richards & Gross, 2000).

De acuerdo con el modelo de proceso de Gross sobre regulación emocional (Eldesouky & Gross, 2019), la etapa final del procesamiento y regulación emocional es una evaluación del resultado de implementar la estrategia de regulación emocional seleccionada. El resultado de esta evaluación puede llevar a darse cuenta de la necesidad de implementar nuevamente alguna estrategia de regulación e implementarla.

2.3. Resonancia magnética funcional como herramienta de estudio de los procesos cognitivos

Entre las diversas herramientas para estudiar el cerebro, la fMRI se ha convertido en un instrumento

esencial. La fMRI es una técnica no invasiva que permite investigar los correlatos metabólicos de la actividad cerebral, incluyendo aquella actividad relacionada con procesos cognitivos como el procesamiento y regulación emocional, por lo que explicaremos brevemente sus fundamentos. La fMRI detecta cambios en la concentración de oxígeno en la sangre y en el flujo sanguíneo que se relacionan con la actividad neuronal. El contraste usado para obtener las imágenes que mide los cambios en la actividad cerebral se llama *contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre* (*blood oxygen level-dependent*, BOLD). Éste contraste tiene su fundamento en los cambios en la proporción entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina, utilizando sus propiedades diamagnética y paramagnética, respectivamente. Los cambios en la actividad neuronal que son medidos indirectamente mediante fMRI pueden ser ocasionados por tareas motoras o cognitivas, como el procesamiento y regulación emocional. Ésta es una técnica que permite explorar la activación cerebral en regiones corticales y subcorticales, y la conectividad funcional entre regiones, esto es, la correlación en la actividad entre regiones espacialmente distantes (K. J. Friston, 1994; Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990).

A diferencia del electroencefalograma (EEG), la fMRI permite estudiar estructuras no sólo corticales, sino también aquellas subcorticales, como la amígdala, con una resolución espacial suficiente para identificar las estructuras involucradas en los procesos cognitivos en una escala macroscópica con milímetros de precisión. No obstante, esto ocurre a expensas de la resolución temporal, pues mientras en el EEG ésta llega a ser de milisegundos, en la fMRI suele ser mayor a un segundo, por lo que para el estudio integral de procesos cognitivos, ambas técnicas resultan complementarias.

2.4. Neurobiología del procesamiento y regulación emocional

Para explicar la neurobiología del procesamiento y regulación emocional, se pueden identificar tres

fases: la generación de la emoción, la evaluación de la respuesta inicial y la regulación de la emoción (Kohn et al., 2014).

La primera fase corresponde a la reactividad emocional o generación de la emoción. En esta fase se lleva a cabo la apreciación del estímulo emocional y se genera una respuesta de activación. Esto ocurre a partir de procesos perceptuales y de abajo hacia arriba en los que se involucran la amígdala, el estriado ventral y la ínsula (Figura 1, panel a) (Kohn et al., 2014; Wager, Phan, Liberzon, & Taylor, 2003).

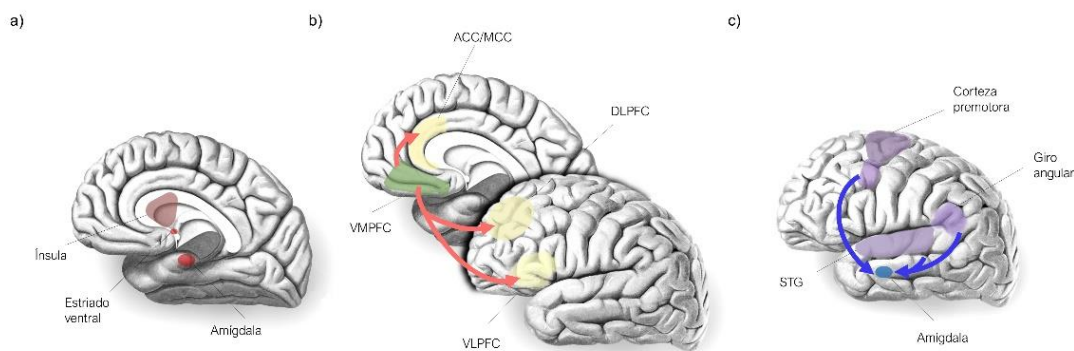


Figura 1. Estructuras relacionadas en el procesamiento y regulación emocional. Panel a) generación de la emoción; b) evaluación inicial del estímulo emocional por la VMPFC, la cual activa la VLPFC, DLPFC, cíngulo anterior y medio; c) la regulación emocional es implementada por la corteza premotora, giro angular y STG, resultando en modificaciones de la actividad amigdalina. ACC: cíngulo anterior, DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral, MCC: cíngulo medio, VLPFC: corteza prefrontal ventrolateral, VMPFC: corteza prefrontal ventromedial, STG: giro temporal superior. (Figura original con plantilla por Gaillard, F. Neuroanatomy: medial and lateral cortex (diagrams). Case study, Radiopaedia.org. [acceso en 01 Sep 2022]))

La segunda etapa implica la evaluación de la respuesta inicial, lo que resulta en la necesidad de regular. En esta etapa, la corteza prefrontal ventromedial evalúa la necesidad de regulación y recluta otras áreas como la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza prefrontal dorsolateral y el cíngulo

medio y anterior (Figura 1, panel b) (Braunstein, Gross, & Ochsner, 2017; Kohn et al., 2014; Steward et al., 2019).

La tercera etapa es la ejecución de la regulación emocional. Las estructuras involucradas en esta fase pueden variar de acuerdo con la estrategia específica de regulación. En la reapreciación cognitiva, la regulación ocurre mediante la activación del área premotora, la corteza prefrontal dorsolateral, el giro angular y el giro temporal superior, regiones que simulan procesos motores, somatosensoriales y de lenguaje. Estos procesos permiten la modificación de la narrativa relacionada al estímulo emocional como es requerido para llevar a cabo la reapreciación (Figura 1, panel c). El resultado final es la modificación de la actividad amigdalina, por ejemplo, con una reducción al llevar a cabo una regulación a la baja de emociones negativas (Kohn et al., 2014; Morawetz, Bode, Baudewig, Kirilina, & Heekeren, 2016; Ochsner, Bunge, Gross, & Gabrieli, 2002). Áreas similares son activadas cuando la estrategia de regulación empleada es la supresión, sin embargo, la respuesta de la corteza prefrontal aparece tardíamente cuando se compara con la reapreciación cognitiva, mientras que las respuestas de la amígdala y la ínsula son mayores (Goldin, McRae, Ramel, & Gross, 2008; Vanderhasselt, Baeken, Van Schuerbeek, Luypaert, & De Raedt, 2013).

2.5. Procesamiento y regulación emocional en fibromialgia

Son diversas las alteraciones en el procesamiento y regulación emocional que han sido reportadas en fibromialgia, lo cual podría ayudar a explicar la elevada comorbilidad entre fibromialgia, depresión y ansiedad. Entre estas alteraciones, se ha encontrado un desequilibrio entre el afecto positivo y el afecto negativo en fibromialgia, implicando que las pacientes con fibromialgia experimentan afecto positivo con menos frecuencia que los controles, mientras que el afecto negativo es más frecuente (Finan, Zautra, & Davis, 2009; Zautra et al., 2005). La presencia de mayor afecto negativo se ha relacionado en fibromialgia no sólo con depresión y ansiedad (Hassett et al.,

2008), sino también con mayor intensidad del dolor (Kratz, Davis, & Zautra, 2007; Staud, 2004), dificultades cognitivas (Galvez-Sánchez, Reyes del Paso, & Duschek, 2018) y, en general, mayor severidad de la fibromialgia (Estévez-López et al., 2015).

El incremento en el afecto negativo puede ser resultado de las dificultades en el procesamiento y regulación emocional que presentan las pacientes. Entre estas dificultades, se ha descrito un incremento en la intensidad con la que se experimentan las emociones y en la activación que las acompaña, siendo este hallazgo más consistente en relación a los estímulos de valencia negativa (Rossello, Munoz, Duschek, & Montoya, 2015; van Middendorp et al., 2008). En cuanto a las estrategias de regulación, se ha visto que la supresión es más frecuentemente usada en mujeres con fibromialgia que en controles y que se asocia con niveles más elevados de afecto negativo (Bowers, Pincus, Jones, & Wroe, 2019; van Middendorp et al., 2008).

Adicionalmente, en fibromialgia es frecuente encontrar la presencia de alexitimia. Ésta es un rasgo de la personalidad caracterizado por dificultades para identificar y describir emociones acompañadas por un estilo de pensamiento orientado hacia el exterior (Bagby & Taylor, 1997). Si bien ésta se conceptualiza como un rasgo de personalidad, es posible encuadrarla en un modelo relacionado a la atención y apreciación similar al modelo de proceso de la regulación emocional de Gross, donde la alexitimia se entiende también como una alteración en el procesamiento y regulación emocional. En este modelo de atención-apreciación de la alexitimia, las dificultades para identificar y describir las emociones corresponden a alteraciones en la apreciación de las emociones (Taylor & Bagby, 2021). Estas dificultades se relacionan con deficiencias interoceptivas que explican la confusión entre emociones y sensaciones corporales que es frecuentemente experimentada por sujetos con alexitimia. La alexitimia se relaciona también con mayor uso de supresión y menor uso de reapreciación cognitiva (Laloyaux, Fantini, Lemaire, Luminet, & Larøi, 2015; Swart, Kortekaas, & Aleman, 2009), y recientemente se ha propuesto que las dificultades para regular las emociones

funen como mediadoras entre la alexitimia y la presencia de depresi3n y ansiedad en quienes presentan alexitimia (Preece et al., 2022). En fibromialgia, adem1s, las pacientes con alexitimia presentan mayor intensidad del dolor y una correlaci3n directa entre los niveles de alexitimia y el componente afectivo del dolor (Di Tella et al., 2017).

En cuanto a los correlatos neurobiol3gicos de las alteraciones en el procesamiento y regulaci3n emocional en fibromialgia, son cuatro estudios los que han abordado este tema, tres empleando EEG y uno con fMRI.

Rossello *et al.* utilizaron una tarea de inducci3n emocional con est1mulos visuales en forma de video con tres condiciones afectivas: neutral, positiva y negativa, y midieron la actividad cerebral mediante EEG (Rossello et al., 2015). En este estudio se encontr3 que las participantes con fibromialgia, pero no los controles, presentaban mayor poder en las bandas delta, theta y beta durante las fases afectivas del est1mulo en comparaci3n con la fase basal, siendo este incremento posiblemente relacionado a la activaci3n emocional y atenci3n visual. En otros estudios se ha encontrado que el poder en las bandas delta y theta se relaciona con el procesamiento de est1mulos afectivos (Ertl, Hildebrandt, Ourina, Leicht, & Mulert, 2013; Knyazev, Slobodskoj-Plusnin, & Bocharov, 2009).

En su estudio, Villafaina *et al.* utilizaron un cuestionario para provocar afecto negativo en pacientes con fibromialgia mientras se midi3 su actividad cerebral mediante EEG (Villafaina, Sitges, Collado-Mateo, Fuentes-Garc1a, & Gusi, 2019). Si bien encontraron menor poder en las bandas delta, theta, alpha y beta, este efecto aparentemente depend1a de la comorbilidad con depresi3n.

Fischer-Jbali *et al.* aplicaron a pacientes y controles una tarea atencional que involucraba est1mulos emocionales en forma de fotograf1as de expresiones faciales y midieron potenciales evocados mediante EEG (Fischer-Jbali, Montoro, Montoya, Halder, & Duschek, 2021). En este estudio encontraron que la amplitud del potencial N250, que es un potencial evocado que se ha relacionado con el procesamiento de rostros, variaba en funci3n de la emoci3n expresada en el est1mulo en el

grupo con fibromialgia, pero no en los controles. Los autores sugieren que los estímulos emocionales tienen un impacto en procesos perceptuales visuales en las pacientes con fibromialgia.

Finalmente, Kamping et al. presentaron estímulos visuales neutrales, positivos y negativos acompañados o no por un estímulo táctil doloroso en pacientes con fibromialgia y controles, y midieron la activación cerebral mediante fMRI (Kamping, Bomba, Kanske, Diesch, & Flor, 2013). En este estudio, las pacientes con fibromialgia presentaron menor activación de la ínsula, corteza orbitofrontal, somatosensorial y cíngulo anterior durante la presentación de estímulos positivos acompañados por dolor. La afectación de estas regiones podría ayudar a explicar la pobre regulación del dolor por estímulos de valencia positiva que se observó en las pacientes con fibromialgia en la parte conductual del estudio.

Si bien estos estudios muestran alteraciones en la activación cerebral que están relacionadas con el procesamiento de emociones, es necesario expandir este conocimiento a la conectividad entre distintas regiones, de forma que se pueda comprender mejor la interacción entre ellas y cómo pueden dar lugar a las alteraciones en el procesamiento y regulación emocional en fibromialgia. Esto es posible utilizando técnicas de fMRI.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las alteraciones en la activación cerebral y conectividad funcional durante el procesamiento y regulación emocional en las mujeres con fibromialgia?

Las preguntas de investigación específicas son:

1. ¿Qué diferencias existen en la intensidad de la emoción y activación entre pacientes con fibromialgia y controles durante una tarea de procesamiento y regulación emocional?
2. ¿Existen diferencias en la activación cerebral entre pacientes con fibromialgia y controles durante una tarea de procesamiento y regulación emocional?
3. ¿Existen diferencias en la conectividad funcional entre pacientes con fibromialgia y controles durante una tarea de procesamiento y regulación emocional?
4. ¿Está relacionada la conectividad funcional con las medidas clínicas de alexitimia e intensidad del dolor en fibromialgia?

4. Justificación

La fibromialgia es una condición con importantes repercusiones en la salud física y mental de quienes la padecen. Su etiología y fisiopatología son poco comprendidas, sin embargo, en los últimos años ha aparecido evidencia de la presencia de neuroinflamación en el cerebro (Albrecht et al., 2019). Se sabe que además del dolor, las personas con fibromialgia presentan alteraciones en el procesamiento y regulación emocional. Si bien han sido estudiados los cambios en la activación eléctrica del cerebro y las correlaciones del procesamiento emocional con el dolor en fibromialgia durante el procesamiento emocional, aún se desconocen los sustratos neurobiológicos de las alteraciones en la regulación emocional en fibromialgia, así como las alteraciones en la conectividad funcional, esto es, en la interacción entre distintas estructuras cerebrales.

Describir las estructuras cuya activación y conectividad funcional está afectada durante el procesamiento y regulación emocional en fibromialgia podría contribuir a comprender los sustratos neurobiológicos de la elevada comorbilidad de depresión y ansiedad en la fibromialgia. Adicionalmente, podría ayudar a enfatizar la utilidad de incluir en el tratamiento psicoterapias con intervenciones enfocadas en la regulación emocional para la mejoría no sólo de los síntomas psicológicos, sino también del dolor. Además, sentaría las bases para estudios prospectivos que intenten determinar los mecanismos de acción de dichas intervenciones psicoterapéuticas. Finalmente, este estudio podría contribuir en mejorar las estrategias de tratamiento basadas en la neuromodulación como la estimulación magnética transcraneal, proponiendo blancos de estimulación o posibles mecanismos de acción a ser estudiados subsecuentemente.

5. Hipótesis

La hipótesis de trabajo del presente estudio puede plantearse de la siguiente manera:

Las pacientes con fibromialgia presentarán alteraciones en la activación cerebral y conectividad funcional durante una tarea de procesamiento y regulación emocional, de acuerdo con imágenes por resonancia magnética funcional.

Las hipótesis específicas son:

Hipótesis 1: durante una tarea de procesamiento y regulación emocional, las pacientes con fibromialgia, al compararse con controles, presentarán mayor activación emocional en general, mayor intensidad de la emoción para estímulos de valencia negativa, y menor intensidad para los de valencia positiva.

Hipótesis 2: durante una tarea de procesamiento y regulación emocional, las pacientes con fibromialgia al compararse con controles presentarán mayor activación funcional amigdalina y menor activación prefrontal. Especialmente durante la reapreciación, habrá menor activación funcional de la corteza premotora y del cíngulo anterior.

Hipótesis 3: durante una tarea de procesamiento y regulación emocional, las pacientes con fibromialgia al compararse con controles presentarán menor conectividad funcional entre la amígdala e hipocampo con la corteza prefrontal, cíngulo anterior y corteza motora suplementaria, y

entre la ínsula y la corteza prefrontal.

Hipótesis 4: la intensidad del dolor y nivel de alexitimia estarán relacionados con la conectividad funcional de la amígdala, ínsula y cíngulo anterior en las pacientes con fibromialgia durante una tarea de procesamiento y regulación emocional.

6. Objetivos

El objetivo general del presente estudio es determinar las alteraciones en la activación cerebral y conectividad funcional durante el procesamiento y regulación emocional en mujeres con fibromialgia.

Los objetivos específicos son:

1. Comparar la intensidad de la emoción y activación entre mujeres con fibromialgia y controles durante una tarea de procesamiento y regulación emocional.
2. Determinar las alteraciones en la activación cerebral en mujeres con fibromialgia durante una tarea de procesamiento y regulación emocional.
3. Determinar las alteraciones en la conectividad funcional de estructuras relacionadas al procesamiento y regulación de emociones durante una tarea de procesamiento y regulación emocional.
4. Examinar la relación entre la intensidad del dolor y la alexitimia con la conectividad funcional durante el procesamiento y regulación emocional en mujeres con fibromialgia.

7. Material y métodos

7.1. Diseño

Realizamos un estudio observacional, transversal, de casos y controles, de acuerdo con la clasificación del Centro para Medicina Basada en Evidencias (Centre for Evidence-Based Medicine, 2016).

De acuerdo con la clasificación de Feinstein, se trata de un estudio comparativo, encuesta, transversal, homodémico (Feinstein, 1995).

7.2. Población y muestra

La población objetivo consistió en pacientes con fibromialgia. Debido a la mayor prevalencia de fibromialgia en mujeres, se decidió restringir la muestra a mujeres. La muestra consistió en dos grupos, uno de mujeres con fibromialgia y un grupo de controles sanos, también mujeres. Ambos grupos fueron pareados por edad y escolaridad. Todas las participantes fueron diestras.

Las participantes fueron reclutadas de tres fuentes distintas: 1) pláticas educativas sobre la fibromialgia impartidas en el Instituto Nacional de Psiquiatría, abiertas al público general, 2) pacientes de la Fundación Mexicana para la Fibromialgia, y 3) posters y anuncios en redes sociales.

7.2.1. Tamaño de la muestra

En estudios de fMRI, es recomendado tener al menos 20 participantes por grupo con el objetivo de obtener un tamaño del efecto adecuado (Poldrack et al., 2017; Simmons, Nelson, & Simonsohn, 2011), de forma que esta cifra se toma cuando no es factible realizar estudios piloto por limitación de recursos. En función de ello, nos propusimos reclutar al menos a 20 pacientes por grupo.

7.3. Criterios de selección

7.3.1. Criterios de inclusión

Grupo con fibromialgia. Incluimos pacientes con diagnóstico de fibromialgia realizado por un reumatólogo o un internista. Adicionalmente, corroboramos que las participantes cumplieran con los criterios de 2016 del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de fibromialgia. Además, las participantes debían ser mujeres, diestras, con edad entre 18 y 50 años, con al menos la primaria terminada y que pudieran prescindir del uso de medicamentos de rescate, como analgésicos o benzodiacepinas, por al menos 24 horas.

Grupo control. Incluyó a mujeres diestras entre 18 y 50 años de edad con al menos primaria terminada.

7.3.2. Criterios de exclusión

Grupo con fibromialgia. Fue motivo de exclusión del estudio: la presencia de trastorno bipolar, esquizofrenia o cualquier trastorno psicótico, incluyendo antecedente o presencia de trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos; trastorno obsesivo compulsivo, demencia, trastornos de la alimentación, trastornos por uso de sustancias (excepto nicotina), o ideación suicida actual; sospecha clínica o diagnóstico previo de discapacidad intelectual; enfermedades neurológicas o condiciones sistémicas que potencialmente afecten la dinámica cerebrovascular, tales como hipertensión arterial sistémica o diabetes mellitus; la presencia de otros trastornos dolorosos cuando el dolor provocado por dichos trastornos fuera mayor al dolor provocado por la fibromialgia; climaterio; haber llevado más de tres sesiones de psicoterapia, atención plena o alguna otra intervención en los últimos doce meses que tenga impacto en la regulación emocional; cualquier contraindicación para la toma de imágenes de resonancia magnética.

Grupo control. Fueron excluidas quienes presentaban: cualquier dolor agudo o crónico; cualquier

trastorno psiquiátrico; cualquier condición neurológica, sistémica, inmunológica, reumatológica o cualquier enfermedad aguda o crónica; antecedente en los últimos doce meses de haber llevado más de tres sesiones de psicoterapia, atención plena o alguna otra intervención que tuviera impacto en la regulación emocional; cualquier contraindicación para la toma de imágenes de resonancia magnética.

7.3.3. Criterios de eliminación

Para ambos grupos, fueron eliminadas las participantes que expresaran su deseo de dejar de participar, que tuvieran hallazgos de neuroimagen que requirieran atención médica o cuyas imágenes no cumplieran los estándares de calidad establecidos (ver 7.6.4. Preprocesamiento de las fMRI).

7.4. Variables

Fibromialgia. condición crónica caracterizada por la presencia de dolor crónico difuso que se acompaña por síntomas como rigidez matutina, fatiga, trastornos del sueño y trastornos psiquiátricos (Daniel J. Clauw, 2009).

Definición operacional: Se considerará presente cuando sean cubiertos los criterios de 1990 para el diagnóstico de fibromialgia del Colegio Americano de Reumatología y los criterios de 2010 con las sugerencias realizadas en 2016.

Alexitimia. Disregulación afectiva caracterizada por dificultad para identificar y describir las emociones, así como estilo de pensamiento orientado hacia el exterior (Taylor, 1984).

Definición operacional: Puntaje obtenido en la escala de alexitimia de Toronto y sus subescalas.

Intensidad del dolor. Calidad del dolor que se refiere a la experiencia subjetiva del grado de fuerza

con que es presenta.

Definición operacional. Puntuación obtenida en la escala visual análoga de dolor.

Gravedad de la depresión. Grado de severidad clínica de los síntomas depresivos.

Definición operacional. Puntuación obtenida en la escala de Hamilton de depresión.

Gravedad de la ansiedad. Grado de severidad clínica de los síntomas ansiosos.

Definición operacional. Puntuación obtenida en la escala de Hamilton de ansiedad.

Activación emocional. Grado de alerta neurofisiológica o capacidad de respuesta de una persona ante una experiencia emocional (Colibazzi et al., 2010).

Definición operacional. puntuación obtenida en la escala visual análoga.

Intensidad de la emoción. Variación en la magnitud de la respuesta emocional.

Definición operacional. puntuación obtenida en la escala visual análoga.

Valencia emocional. Propiedad de las emociones que se refiere al tono hedónico de la experiencia emocional subjetiva, que puede ir de altamente negativa a altamente positiva, siendo un atributo de la experiencia psicológica, más que de la conducta asociada a la vivencia como sería la dimensión aproximación – evitación, también relacionada al tono hedónico (Colibazzi et al., 2010).

Definición operacional. Puntuación obtenida en la subescala visual análoga.

Activación cerebral. Activación neuronal que resulta de las funciones cerebrales.

Definición operacional. Cambios en la señal BOLD detectados a través de la resonancia magnética

funcional resultado del contraste entre las condiciones de la tarea de procesamiento y regulación emocional y la condición basal.

Conectividad cerebral funcional. Relación temporal entre eventos neurofisiológicos espacialmente remotos (K. J. Friston, 1994).

Definición operacional. Fluctuaciones espontáneas en la señal BOLD relacionadas temporalmente, entre áreas distantes durante el estado de reposo detectados a través de la resonancia magnética funcional.

7.4.1. Variables descriptivas

Tiempo de evolución de la fibromialgia. Transcurso de tiempo desde la primera vez que la participante comenzó a cursar con síntomas de fibromialgia.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años y meses desde que iniciaron los síntomas de fibromialgia en las participantes.

Tiempo con el diagnóstico de fibromialgia. Transcurso de tiempo que la participante tiene con el diagnóstico de fibromialgia.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años y meses desde que un profesional sanitario le indicó a la participante que padece fibromialgia. Si se realizaron estudios de laboratorio para descartar otras enfermedades, se considerará a partir de que éstas se descartaron y no desde que se tuvo la sospecha de la fibromialgia.

Estrategias de regulación emocional. Tácticas dirigidas a mantener, aumentar o suprimir un estado

emocional en curso.

Definición operacional: Puntaje obtenido en cada una de las subescalas del cuestionario de regulación emocional: reevaluación cognitiva y supresión.

Afecto negativo. Dimensión de estrés subjetivo y displacer, que conjunta una variedad de estados afectivos aversivos, incluyendo enojo, desprecio, disgusto, culpa, miedo y ansiedad (Watson, Clark, & Tellegen, 1988).

Definición operacional: Puntaje obtenido en la subescala de afecto negativo de la escala de afecto positivo y negativo.

Afecto positivo. Sensación de entusiasmo, energía y alerta que acompaña al involucramiento en situaciones placenteras (Watson et al., 1988).

Definición operacional: Puntaje obtenido en la subescala de afecto positivo de la escala de afecto positivo y negativo.

Impacto de la fibromialgia. Efecto que la fibromialgia tiene en el estado de salud y funcionalidad de quien la padece.

Definición operacional. Puntuación obtenida en el cuestionario de impacto de la fibromialgia.

Fase del ciclo menstrual. Fase del ciclo menstrual en la que se encuentra la participante.

Definición operacional. Fase del ciclo menstrual en que se encuentra la participante de acuerdo con el calendario, considerando que sea regular en los últimos 6 meses. Éstas serán: folicular y lútea, correspondiendo la folicular a la primera mitad del ciclo.

Edad. Años vividos.

Definición operacional. Tiempo vivido en años de acuerdo con cuestionario demográfico autoaplicable.

Escolaridad. Grado de estudios alcanzado.

Definición operacional. Número de años estudiados.

Estado civil. Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.

Definición operacional. Condición de una persona respecto a si tiene o no pareja estable con la cual viva, de acuerdo con cuestionario demográfico autoaplicable.

Ocupación. Actividad o trabajo.

Definición operacional. Situación laboral de acuerdo con el cuestionario demográfico autoaplicable.

Nivel socioeconómico. Medida total económica y sociológica basada en sus ingresos, educación y empleo.

Definición operacional. Categoría obtenida de acuerdo con el cuestionario AMAI de niveles socioeconómicos en México.

Tratamiento actual. Esquema farmacológico llevado actualmente.

Definición operacional. Medicamentos y dosis que toma la participante en el momento de realizar el estudio, y tiempo que ha mantenido dicho tratamiento, de acuerdo con entrevista clínica.

Comorbilidad psiquiátrica. Trastornos psiquiátricos presentes.

Definición operacional. Resultados de la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.

7.4.2. Variables de selección

Lateralidad. Dominancia derecha o izquierda de una persona para realizar sus actividades.

Definición operacional. Puntuación obtenida en el Inventario de lateralidad de Edimburgo.

Climaterio. Periodo de transición entre el periodo de capacidad reproductiva hacia la menopausia, como consecuencia del agotamiento ovárico.

Definición operacional. Irregularidad en el ciclo menstrual caracterizada por ciclos menstruales cada vez más prolongados y de menstruaciones de menor cantidad con más de un mes y menos de 12 meses desde la fecha de última menstruación, de acuerdo con autorreporte.

Seguridad para la toma de imágenes de resonancia magnética. Ausencia de contraindicaciones para la toma de imágenes de resonancia magnética, tales como: implantes metálicos, claustrofobia, embarazo.

Definición operacional: Ausencia de contraindicaciones para la toma de imágenes de resonancia magnética registrado en el cuestionario de seguridad de resonancia magnética.

7.5. Instrumentos

Escala visual análoga de dolor. Permite que un paciente trate de objetivar su dolor asignándoles un valor numérico; la más aceptada es una línea horizontal de 10 centímetros con un borde en cada extremo, acompañando en el lado izquierdo la etiqueta de “no dolor” y del lado derecho “el peor

dolor sentido”, pudiendo medir la intensidad y el displacer del dolor, una línea para cada propiedad. Tiene una confiabilidad test – retest de 0.95 a 0.99 para 5 minutos a 24 horas después y adecuada validez discriminante respecto a otros constructos (Wewers & Lowe, 1990). Igualmente se utilizará una escala visual análoga para la medición de la intensidad de la emoción y activación.

Escala de alexitimia de Toronto. Evalúa la capacidad que tiene una persona para discriminar y expresar sus emociones. Fue desarrollada por Taylor, Ryan y Bagby en 1985, la última revisión se realizó en 1994 quedando en 20 reactivos y tres factores: dificultad para identificar emociones que explica el 12.6% de la varianza, dificultad para expresar emociones explica el 9.6% de la varianza y pensamiento externamente orientado que corresponde con 8.7% de la varianza total. Su consistencia interna por alpha de Cronbach es de 0.82, sensibilidad de 78% y especificidad de 95%. Fue validada en español en población mexicana realizada por Moral de la Universidad Autónoma de Nuevo León (Moral De la Rubia, 2008).

Escala Hamilton de depresión. Creada por Hamilton en 1960 y traducida al español por Ramos-Brieva en 1988 (Ramos-Brieva & Cordero-Villafila, 1988), es una evaluación semi-estructurada de 21 reactivos que mide el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo actual en un paciente, los cuales se deben calificar en base a un criterio operativo de puntuación que va del 0 al 4. Aunque esta escala propone la obtención de una puntuación en 3 factores o índices (melancolía, ansiedad y sueño) y una puntuación global de gravedad del cuadro (obtenida mediante la suma de las puntuaciones individuales de todos los reactivos); para este estudio sólo se utilizará la puntuación global, utilizando un punto de corte de 20 o más de calificación para determinar si un individuo cuenta con un cuadro con gravedad moderada a grave. Cuenta con una buena consistencia interna con α 0.76 a 0.92 y una validez interobservador con r de 0.65 a 0.9, así como una elevada validez

convergente con r de 0.8 a 0.9. Dada la elevada prevalencia de la depresión entre pacientes con fibromialgia, se medirá la severidad de la depresión como variable confusora.

Escala Hamilton de ansiedad. Escala de estado, creada por Hamilton en 1959 y modificada por Bruss en 1994, validada al español por Lobo en 2002 (Lobo et al., 2002). Tiene por objetivo valorar la intensidad actual de la sintomatología ansiosa. Consta de un total de 14 reactivos que evalúan los aspectos psíquicos y conductuales de la ansiedad. Cada reactivo evalúa una manifestación específica de ansiedad y se califica en una escala del 0 al 4 que englobe la gravedad, frecuencia y la incapacidad o disfunción que produce en el entrevistado. Esta escala proporciona una medida global de ansiedad que se obtiene las puntuaciones individuales de todos los reactivos. Cuenta con una elevada consistencia interna, con α de 0.89, así como validez test-retest e interobservador con $r = 0.92$. Dada la elevada prevalencia de los trastornos de ansiedad entre pacientes con fibromialgia, se medirá la severidad de la ansiedad como variable confusora.

Señal BOLD. Denominada así por sus siglas en inglés (Blood Oxygen Level Dependent). Esta señal se obtiene a partir del contraste que aprovecha las propiedades paramagnéticas de la desoxihemoglobina para crear la imagen de resonancia, y parte del principio de que la concentración relativa de desoxihemoglobina en un área específica es proporcional a la actividad neuronal de esa área, siendo por lo tanto una medición indirecta de ésta actividad (Huettel, Song, & McCarthy, 2009). Será obtenida a través de un estudio de resonancia magnética durante el cual son tomadas una secuencia de corrección de campo magnético, una secuencia estructural T1 y la secuencia T2* para la tarea de procesamiento y regulación emocional.

Cuestionario de impacto de fibromialgia. Instrumento clinimétrico publicado por Burckhardt en

1991 para la evaluación de la severidad de la sintomatología asociada a la fibromialgia. Consta de 20 ítems divididos en tres partes: la primera evalúa actividades cotidianas, la segunda evalúa bienestar durante la semana previa e incapacidad para trabajar y la tercera en formato de escala visual análoga evalúa sintomatología física, ansiedad y depresión. Es un instrumento autoaplicable. Este instrumento fue validado en versión en español por Rivera en el Hospital Universitario Gregorio Marañón en Madrid (Rivera & Gonzalez, 2004), si bien no se cuenta con validación en población mexicana, se ha empleado en diversas investigaciones sobre fibromialgia en México (Vargas-Alarcon et al., 2007).

Cuestionario regla AMAI NSE 8 x 7. Creado por la Asociación Mexicana de Inteligencia de Mercado y Opinión Pública (AMAI), el índice de Niveles Socio Económicos (NSE) es la norma, basada en análisis estadístico, que permite agrupar y clasificar a los hogares mexicanos en siete niveles, de acuerdo a su capacidad para satisfacer las necesidades de sus integrantes en términos de: vivienda, salud, energía, tecnología, prevención y desarrollo intelectual ("Niveles Socioeconómicos AMAI," 2016). Los NSE en los que clasifica a la población este cuestionario son:

AB. Corresponde al nivel más alto, tiene todas las necesidades de bienestar cubiertas y es el único que cuenta con recursos para invertir y planear para el futuro.

C+. Es el segundo nivel más alto, tiene todas las necesidades de calidad de vida cubiertas, con limitantes para invertir y ahorrar para el futuro.

C. Se caracteriza por un nivel de vida práctica y con ciertas comodidades. Cuenta con infraestructura básica en entretenimiento y tecnología

C-. Cubre las necesidades de espacio y sanidad, así como enseres y equipos que aseguren el mínimo de practicidad y comodidad en el hogar.

D+. Tiene cubierta la mínima infraestructura sanitaria en el hogar.

D. Carece de diversos servicios y satisfactores.

E. Es el segmento con menos calidad de vida, carece de todos los servicios y bienes satisfactores.

Concentrado de datos demográficos. Se trata de un cuestionario breve elaborado en casa donde se pregunta al participante datos generales sobre edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, estado civil y empleo.

Concentrado de datos clínicos. Cuestionario elaborado en casa donde se recogen los datos relacionados a la evolución de la fibromialgia, tratamiento y comorbilidades médicas.

Cuestionario de regulación emocional. Publicado por Gross en 2003, consta de 10 ítems que evalúa el uso de las estrategias reapreciación cognitiva y supresión expresiva para la regulación emocional, respondiendo en una escala tipo Likert de 7 puntos (Gross & John, 2003).

Escalas de afecto positivo y negativo. Fue publicada por Watson en 1988, posee un formato de 20 adjetivos relacionados al afecto, 10 positivos y 10 negativos, con dos mediciones para cada uno:

como rasgo y como estado. La validación en México se realizó en la ciudad de Monterrey con 100 parejas casadas, con una consistencia interna para los 20 ítems de 0.72, con cuatro factores: positivo, miedo-vergüenza-culpa, hostilidad y tensión-nerviosismo, con validez convergente y divergente respecto a la escala del Inventario de Ansiedad Rasgo Estado, la escala de depresión de Beck alcanza hasta 0.71, con correlación directa para el afecto negativo e inversa para el afecto positivo (Moral De la Rubia, 2011).

MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional. Desarrollada por Sheehan, Lecrubier, Harnett-Sheehan, et. al. en 1997, es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve en el cual se exploran, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (excepto en el módulo de trastornos psicóticos), la entrevista cuenta con una o varias preguntas “filtro” correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo se presentan una o varias casillas diagnósticas que permiten al entrevistador indicar si se cumplieron o no los criterios diagnósticos para el trastorno (Sheehan et al., 1998). Esta entrevista se utilizará para la valoración inicial de candidatos al protocolo para búsqueda de trastornos que sean criterios de exclusión, y en quienes no sean excluidos, para detección y registro de comorbilidades.

Índice de dolor generalizado (WPI) y escala de severidad de síntomas (SSS). De acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología, para realizar el diagnóstico de fibromialgia se debe cubrir lo siguiente: 1) $WPI \geq 7$ y puntuación en la $SSS \geq 5$, o $WPI 4 - 6$ y $SSS \geq 9$. El WPI equivale al número de áreas en las que el paciente ha experimentado dolor en la última semana. Estas áreas son: mandíbula, hombro, brazo, antebrazo, cadera, muslo, pierna, cada una de estas del lado

derecho o izquierdo, además de cuello, espalda alta, espalda baja, tórax y abdomen. La SSS califica la intensidad de la fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos durante la última semana del 0 al 3, más la suma del número de síntomas varios presentes en los últimos 6 meses. Estos síntomas son: dolor muscular, síndrome de colon irritable, fatiga/agotamiento, problemas de comprensión o memoria, debilidad muscular, dolor de cabeza, calambres en el abdomen, entumecimiento/hormigueo, mareo, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte alta del abdomen, náuseas, ansiedad, dolor torácico, visión borrosa, diarrea, boca seca, comezón, sibilancias, fenómeno de Raynaud, urticaria, tinnitus, vómito, acidez estomacal, aftas orales, pérdida o cambios en el gusto, convulsiones, ojo seco, respiración entrecortada, pérdida del apetito, erupciones cutáneas, intolerancia al sol, trastornos auditivos, hematomas frecuentes, caída de cabello, micción frecuente, micción dolorosa y espasmos vesicales. Se da 1 punto por cada uno presente. 2) Dolor generalizado, definido como dolor en al menos 4 de 5 regiones. Estas regiones son superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda y axial. No se incluyen mandíbula, tórax y abdomen. 3) Los síntomas deben estar presentes por al menos 3 meses. 4) El diagnóstico es válido a pesar de la presencia de otros diagnósticos y no se excluye por la presencia de otros trastornos clínicamente relevantes.

Inventario de lateralidad de Edimburgo, versión breve. La lateralidad cerebral es una variable que suele controlarse en los estudios de neuroimagen. Para su evaluación se utiliza el Inventario de lateralidad de Edimburgo, el cual consiste en un cuestionario de 10 preguntas creado por Oldfield en 1971 y vigente hasta la fecha, para evaluar la preferencia manual en cocientes de lateralidad que pueden convertirse en deciles. Estos permiten darle un valor numérico a la lateralidad cerebral que varía desde la preferencia por la mano derecha, hasta la preferencia por la mano izquierda (Cuencas, Von Seggern, Toledo, & Harrell, 1990). La versión breve fue publicada en 2014, con instrucciones

simplificadas y sólo 4 ítems, con una validez concordante de 0.72 para el inventario de 10 preguntas, siendo lo faltante atribuido a que en el de 10 preguntas los ambidiestros son catalogados como zurdos o diestros. Esta versión logra además predecir el 94% de la varianza del inventario de 10 preguntas (Veale, 2014).

Cuestionario de seguridad de resonancia magnética. Lista de chequeo tiene como finalidad detectar situaciones de riesgo para la seguridad de los participantes durante la obtención de las imágenes de resonancia magnética que derivan del estado clínico del paciente y/o del campo magnético del resonador.

La tabla 1 presenta de cada variable su escala de medición e instrumento empleado.

7.6. Procedimiento

Para cada participante, la medición de las variables fue realizada durante dos sesiones con no más de dos semanas de diferencia entre cada una. Durante la primera sesión, se aplicaron las entrevistas clínicas y escalas psicométricas. Durante la segunda sesión se realizó la toma de imágenes de resonancia magnética con la realización de la tarea de procesamiento y regulación emocional. Previo a la toma de imágenes, las participantes fueron entrenadas para realizar la tarea. También se solicitó a las participantes con fibromialgia que no tomaran medicamentos de rescate 24 horas antes de la toma de las imágenes.

7.6.1. Tarea de procesamiento y regulación emocional

La tarea de procesamiento y regulación emocional consistió en la implementación de tres

Tabla 1. Variables de interés y sus instrumentos de medición.

Variable	Instrumento	Escala	Categorías
Selección			
Lateralidad	Inventario de lateralidad de Edimburgo	Categórica	Diestro / zurdo / ambidiestro
Elegibilidad para resonancia magnética	Cuestionario de seguridad de resonancia magnética	Categórica	Seguro / inseguro
Climaterio	Concentrado de datos clínicos	Categórica	Sí / No
Sociodemográficas			
Edad	Concentrado de datos demográficos	Dimensional	18 – 55 años
Escolaridad	Concentrado de datos demográficos	Dimensional	6 – 20 años
Estado civil	Concentrado de datos demográficos	Categórica	Soltera / casada o en unión libre / separada o divorciada
Ocupación	Concentrado de datos demográficos	Categórica	Tiempo completo / medio tiempo / estudiante / ama de casa / desempleada
Nivel socioeconómico	Cuestionario regla AMAI NSE 8 x 7	Ordinal	A/B, C+, C, C-, D+, D, E
Clínicas			
Diagnóstico de fibromialgia	Criterios ARA 2016	Categórica dicotómica	Presente / ausente
Tiempo de evolución de la fibromialgia	Concentrado de datos	Dimensional	3 meses a 37 años
Tiempo con el diagnóstico de fibromialgia	Concentrado de datos clínicos	Dimensional	días a 37 años
Tratamiento actual	Concentrado de datos clínicos	Categórico	Fármacos
Estrategias de regulación emocional	Cuestionario de regulación emocional	Dimensional	6 – 42 (revaluación) 4 – 28 (supresión)
Alexitimia	Escala de alexitimia de Toronto	Dimensional	20 - 100
Afecto positivo y negativo	Escalas de afecto positivo y negativo	Dimensional	10 - 100
Intensidad del dolor	Escala visual análoga del dolor	Dimensional	0 - 10
Impacto de la fibromialgia	Cuestionario de impacto de la fibromialgia	Dimensional	0 - 109
Comorbilidad psiquiátrica	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional	Categórica	Presente / ausente, por diagnósticos
Gravedad de la depresión	Hamilton de depresión	Dimensional	0 - 32
Gravedad de la ansiedad	Hamilton de ansiedad	Dimensional	0 - 56
Intensidad emocional	Escala visual análoga	Ordinal	1 - 5
Activación emocional	Escala visual análoga	Dimensional	1 – 10
Activación cerebral	Señal BOLD	Dimensional	Valores Z

instrucciones ante estímulos emocionales visuales, que llamaremos también *imágenes*. Las instrucciones fueron: *Observar*, *Reapreciar* y *Suprimir*. Durante la instrucción *Observar*, se solicitó a las participantes prestar atención a las imágenes presentadas permitiéndose experimentar cualquier respuesta emocional provocada por la imágenes. La instrucción *Reapreciar* tenía dos variantes dependiendo de la valencia del estímulo: *Incrementar*, para imágenes de valencia positiva, y *Reducir*, para imágenes de valencia negativa. En el caso de *Incrementar*, las participantes debían aumentar la experiencia emocional positiva provocada por el estímulo a través de la reinterpretación del mismo, pensando en la imagen como en algo más cercano o significativo para las participantes, que fuera positivo. En el caso de *Reducir*, las participantes debían disminuir la emoción negativa provocada por la imagen, reinterpretándola como algo distante o cambiando el significado de la situación presentada a algo menos negativo. Para la instrucción *Suprimir*, las participantes debían evitar expresar las emociones provocadas por el estímulo, de forma que alguien observándolas no podría inferir su estado emocional. La instrucción *Observar* fue implementada para estímulos neutros, positivos y negativos, *Reapreciar* para estímulos positivos (*Incrementar*) y negativos (*Reducir*), y suprimir para estímulos de valencia positiva y negativa. De esta forma, hubo en total siete condiciones: *Atender neutral*, *Atender positivo*, *Atender negativo*, *Reapreciar (Incrementar) positivo*, *Reapreciar (Reducir) negativo*, *Suprimir positivo* y *Suprimir negativo*.

La tarea fue implementada en un diseño de bloques (Figura 2). Cada condición fue repetida tres veces y cada repetición definía un bloque. Cada bloque contenía la instrucción a llevar a cabo en dicho bloque (*Observar*, *Incrementar*, *Reducir* o *Suprimir*), seguido por cuatro imágenes y finalizaba con tres escalas visuales análogas. Mediante estas escalas, las participantes calificaron la intensidad y valencia provocadas por los estímulos, la activación y el dolor físico en ese momento. Los bloques fueron presentados en un orden pseudoaleatorio: primero un bloque neutral, seguido por seis bloques aleatorios de las otras seis condiciones, seguido por siete bloques aleatorios incluyendo

todas las condiciones, seguido por seis bloques aleatorios con las condiciones emocionales y finalizando con un bloque neutral. Los bloques estaban separados por una cruz de fijación con duración variable entre 8000 y 14500 ms de forma aleatorizada. La duración total de la tarea fue de aproximadamente 25 minutos (con variaciones por participante en función del tiempo que usaban para responder las escalas visuales análogas).

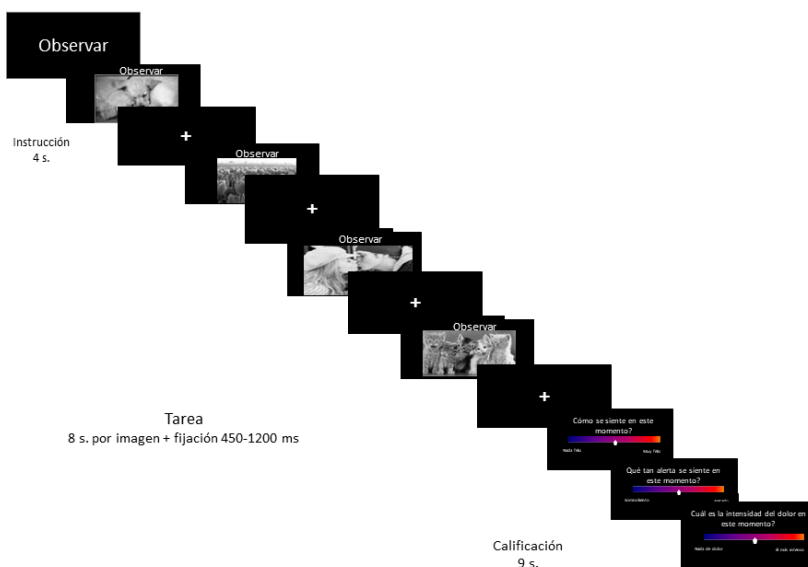


Figura 2. Diseño de la tarea de procesamiento y regulación emocional.

Los estímulos visuales fueron fotografías del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (International Affective Picture Set, [IAPS], Lang, Bradley, & Cuthbert, 2008). Se formaron pares de imágenes cuya intensidad/valencia y activación fuera similar de acuerdo con el manual técnico del instrumento. Se buscó también que la complejidad y contenido de la escena presentada fueran similares. De cada par, una imagen fue empleada para las condiciones de regulación (*Reapreciar* y *Suprimir*) y una para *Atender*. Esta versión de la tarea ha sido utilizada exitosamente en una muestra de depresión en remisión (van Kleef et al., 2022). Doce pares de imágenes fueron agregados, utilizando los mismos criterios en cuanto a intensidad/valencia, activación y complejidad, para la instrucción *Suprimir*, que no formaba parte de la tarea original. La mayoría de las imágenes

mostraban escenas con humanos. La tarea fue implementada empleando el software E-Prime 3.0.3 (Psychology Software Tools, 2017).

Antes de la toma de imágenes de resonancia magnética, las participantes recibieron un entrenamiento fuera del escáner para llevarla a cabo. Primero, fueron entrenadas para realizar las instrucciones utilizando un grupo de imágenes del IAPS que no era parte de la tarea. El entrenamiento finalizaba cuando las participantes eran capaces de dar ejemplos de la implementación de las instrucciones. A continuación, otro grupo de imágenes era utilizado para entrenar a las participantes a realizar la tarea dentro de los límites de tiempo establecidos y a responder las escalas visuales análogas en una computadora portátil. Un último entrenamiento ocurría en el escáner justo previo a la secuencia de la tarea con el objetivo de familiarizar a las participantes en el uso de la botonera empleada para responder las escalas visuales análogas (LS-PAIR, Lumina by Cedrus Corp.).

7.6.2. Adquisición de las imágenes de resonancia magnética

Para este estudio fueron obtenidas imágenes de resonancia magnéticas anatómicas y funcionales mediante un escáner Philips Ingenia de 3.0 T y una antena cefálica de 32 canales. La sesión consistió en la toma de una secuencia 3D de alta resolución potenciada en T1, seguida de una secuencia potenciada en T2 y dos secuencias potenciadas en T2*, una en estado de reposo y uno durante la ejecución de la tarea de procesamiento y regulación emocional. En este estudio usamos sólo las secuencias potenciadas en T1 y T2* tomada durante la tarea.

Las características de las secuencias 3D de alta resolución potenciadas en T1 son: cortes sagitales = 180, tiempo de repetición = 7000 ms, tiempo eco = 3500 ms, ángulo de giro (flip angle) = 8°, grosor de los cortes = 1.0 mm, matriz de adquisición = 240 x 240, tamaño del vóxel = 1.0 x 1.0 x 1.0 mm.

Las imágenes potenciadas en T2* tienen como características: cortes = 300 axiales, orden de adquisición = intercalado ascendente, tiempo de repetición = 2000, tiempo eco = 30 ms, ángulo de giro = 75°, grosor del corte = 3.0 mm, matriz de adquisición = 80 x 78, tamaño del vóxel = 3.0 x 3.0 x 3.0 mm.

7.6.3. Análisis de las variables sociodemográficas, clínicas y conductuales

Para describir la muestra y analizar los resultados conductuales de la tarea de procesamiento y regulación emocional se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas según lo apropiado. Inicialmente se realizó el análisis intragrupo de las variables dependientes de la tarea (intensidad de la emoción, activación y dolor) comparándolas a través de las siete condiciones (dadas por la combinación de instrucciones y valencia, por ejemplo, *Observar positivo*). Al no encontrar efectos intragrupo de las instrucciones tanto en las variables conductuales como en la activación cerebral (ver 10.3. Resultados conductuales y 10.4. Activación cerebral de cerebro completo), se llevó a cabo el análisis de las variables dependientes haciendo la comparación de acuerdo con la valencia (neutral, positiva, negativa). Las comparaciones inter-grupo se realizaron mediante pruebas no paramétricas. Debido a que la depresión y ansiedad pueden relacionarse al afecto y el dolor, llevamos a cabo correlaciones de Spearman del resultado de cada variable de acuerdo con la valencia y el puntaje en la escala de Hamilton de depresión en el grupo con fibromialgia. Sólo consideramos la medición de la escala de Hamilton de depresión para controlar para ambas variables dada la elevada correlación entre los resultados de la escala de Hamilton de depresión y la de ansiedad ($r(28) = .82, p < .001$) y la inclusión de preguntas relativas a ambos constructos en la primera escala mencionada. Los análisis fueron realizados en R 3.6.2 (R Core Team, 2020).

7.6.4. Preprocesamiento de las fMRI

Para el control de calidad se utilizó el software MRIQC Toolbox (Esteban et al., 2017). El umbral para el desplazamiento cuadro a cuadro (framewise displacement, FD) fue establecido en 0.9 mm. Las secuencias que excedieron dicho umbral en más del 30% de la secuencia temporal, fueron eliminadas del análisis (Siegel et al., 2014).

Previo al preprocesamiento, tanto las imágenes anatómicas como las funcionales fueron reorientadas manualmente siguiendo el plano de la comisura antero-posterior. El preprocesamiento de las imágenes funcionales incluyó: corrección del tiempo de corte, realineación, co-registro de las imágenes funcionales y anatómicas, normalización al espacio del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) y alisado gaussiano con 6 mm de anchura a media altura. El preprocesamiento fue realizado en SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Institute for Cognitive Neurology, London, UK; K. Friston, 2007).

Debido a un artefacto relacionado a la historia de giro observado en las secuencias funcionales, se llevó a cabo un análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar el artefacto y otras fuentes de ruido. El ICA fue ejecutado en cada sujeto extrayendo 100 componentes en cada uno empleando el algoritmo Infomax e ICASSO para asegurar la estabilidad de los componentes. Los componentes a conservar fueron seleccionados manualmente. Para este procedimiento se utilizó el software Group ICA de fMRI Toolbox (GIFT v4.0b, MIALab, University of New Mexico, USA).

7.6.5. Análisis de las fMRI

Activación de cerebro completo. El análisis intra-sujeto se realizó en el contexto del modelo general lineal, convolucionando la señal BOLD a lo largo del tiempo con la función de respuesta hemodinámica, aplicando un filtro de paso alto de 128 s. Los regresores incluidos en el modelo

fueron las siete condiciones, las instrucciones, las escalas visuales análogas y la cruz de fijación. Para cada uno de estos regresores se añadió las derivadas de tiempo y dispersión. El diseño del análisis para un sujeto se muestra en la Figura 3. La activación durante la cruz de fijación fue tomada como la línea basal y en el diseño corresponde a las imágenes de la secuencia de tiempo no modeladas explícitamente.

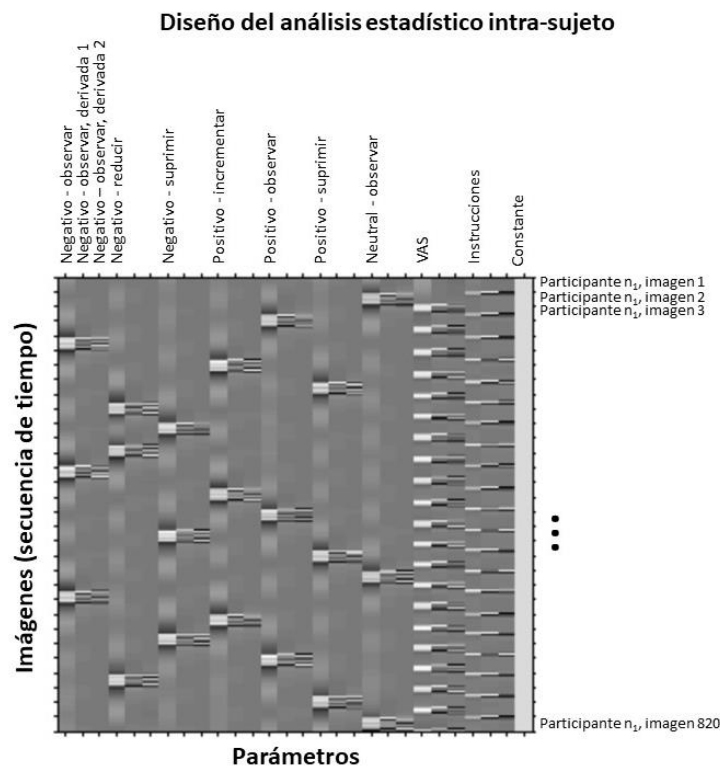


Figura 3. Diseño del análisis estadístico intra-sujeto. El eje X muestra los regresores incluidos en el modelo general lineal, y en el eje Y cada una de las imágenes de cerebro completo. Fueron diez regresores principales que modelan cada condición, las escalas visuales análogas (VAS) y las instrucciones. Para cada regresor, se añaden dos derivadas: temporal (1) y de dispersión (2).

La comparación entre grupos se realizó tomando en cuenta la totalidad del cerebro. Fueron planeadas dos ANCOVAs, una para las condiciones con valencia negativa (*Atender negativo*, *Reapreciar negativo* y *Suprimir negativo*) y otra para las condiciones con valencia positiva (*Atender*

positivo, Reapreciar positivo y Suprimir positivo). Éstas serían el factor intra-sujeto, y el grupo (fibromialgia o control), el factor inter-sujeto. Edad y años de estudio se añadieron como covariables. Debido a la falta de efectos significativos para el efecto principal de las condiciones, incluso a un umbral no corregido (acorde con los resultados de la tarea, ver 10.3. Resultados conductuales), se realizó un solo ANCOVA con la valencia (positiva o negativa) como el factor intra-sujeto, y el grupo como factor inter-sujeto, y edad y años de estudio como covariables, esperando encontrar alteraciones dependientes de la valencia del estímulo en la activación cerebral del grupo con fibromialgia en las regiones de las hipótesis originales (amígdala, corteza prefrontal, premotora y cíngulo anterior). Los contrastes intra-sujeto que se utilizaron en este modelo fueron todas las condiciones negativas (*Atender negativo, Reapreciar negativo y Suprimir negativo*) > línea de base y todas las condiciones positivas (*Atender positivo, Reapreciar positivo y Suprimir positivo*) > línea de base. Esta decisión nos permitió analizar la activación cerebral durante el procesamiento y regulación emocional dependiendo de la valencia del estímulo, pero sin diferenciar los procesamiento y regulación. El diseño del análisis se muestra en la Figura 4. Modelamos el efecto principal de grupo y la interacción valencia x grupo. De manera post hoc para explorar la dirección de los hallazgos, una prueba *t* de dos muestras fue realizada. Adicionalmente, en el grupo con fibromialgia exploramos la relación entre los clústeres que resultaron significativos en este análisis y los niveles de depresión y ansiedad a través de una correlación de la activación cerebral y el puntaje en la escala de Hamilton de depresión.

Conectividad funcional: interacciones psicofisiológicas generalizadas. La conectividad funcional fue calculada empleando interacciones psicofisiológicas generalizadas (gPPI). Este método permite estudiar la interacción dependiente de una tarea entre distintas áreas cerebrales. Su implementación requiere la selección de semillas y la creación del un término de interacción que

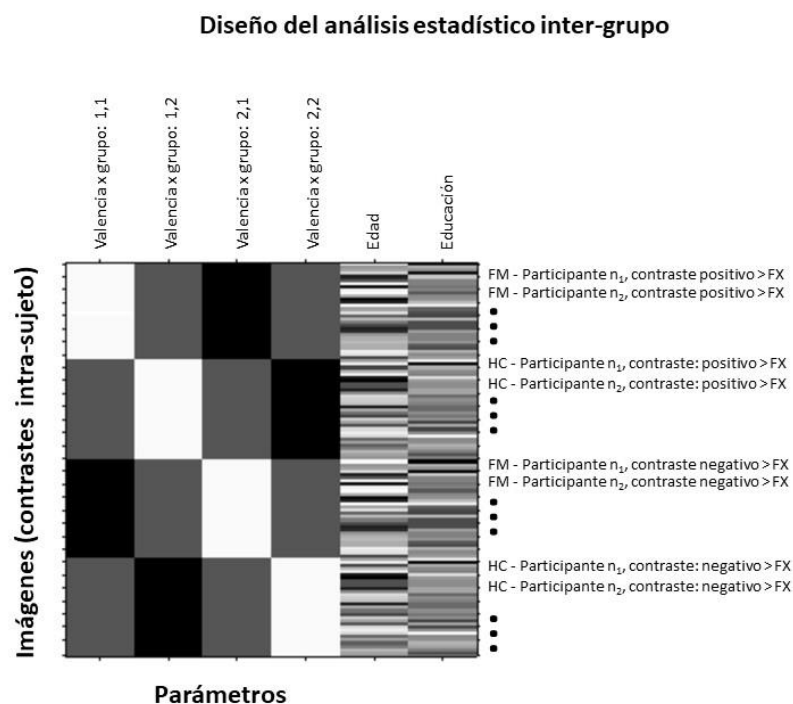


Figura 4. Diseño del análisis estadístico inter-grupo. Las primeras cuatro columnas del eje X muestra los cuadrantes del ANCOVA a modo de matriz de correlación (siendo el blanco el máximo [por ejemplo, *valencia x grupo: 1,1*, donde 1,1 corresponde a valencia positiva y grupo fibromialgia, tiene correlación máxima con *FM – Participante n_1 , contraste positivo > FX* del eje Y), y las dos últimas columnas son las covariables. El eje Y corresponde a los mapas de activación por participante ordenados por grupo y contraste (valencia). Clave: 1,1: fibromialgia, positivo; 1,2: controles, positivo; 2,1: fibromialgia, negativo; 2,2: controles, negativo.

posteriormente es empleado en los contrastes intra-sujeto e inter-grupos (McLaren, Ries, Xu, & Johnson, 2012). Como semillas, elegimos regiones relacionadas al sistema límbico y la red de saliencia en ambas lateralidades, derecha e izquierda. Estas regiones fueron: amígdala, hipocampo, ínsula anterior y cíngulo anterior pregenual (pACC). Las primeras tres semillas fueron extraídas del atlas Hammers (Faillenot, Heckemann, Frot, & Hammers, 2017; Hammers et al., 2003), mientras que las semillas del pACC se construyeron a partir de esferas de 5 mm de diámetro con coordenadas basadas en la literatura en regulación emocional (Morawetz, Bode, Baudewig, & Heekeren, 2017;

Schlochtermeyer et al., 2013). En total ocho semillas fueron empleadas (Figura 5).

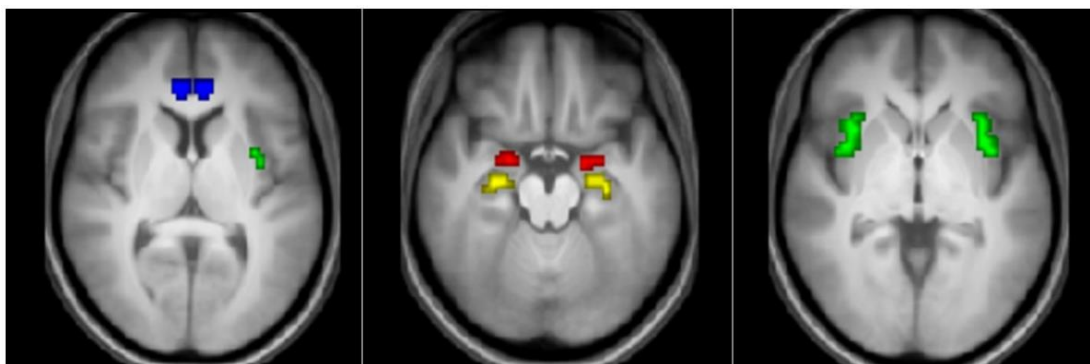


Figura 5. Semillas utilizadas en el análisis de conectividad funcional. Azul: cíngulo anterior pregenual, rojo: amígdala, amarillo: hipocampo, verde: ínsula anterior.

Para llevar a cabo las gPPI, la señal BOLD a lo largo del tiempo fue extraída de cada semilla y deconvolucionada para obtener la activación neural. A continuación, el término de interacción para cada semilla fue creado al multiplicar la señal a lo largo del tiempo ya deconvolucionada de la semilla por el diseño de la tarea. Entonces, el término de interacción fue convolucionado con la función de respuesta hemodinámica para obtener el regresor de la gPPI. Finalmente, la activación a lo largo del tiempo resultante fue regresada con el resto de vóxeles del cerebro para obtener la conectividad funcional.

Los contrastes intra-sujeto fueron realizados en el contexto del modelo general lineal incluyendo como regresores las siete condiciones de la tarea, el término de interacción de cada condición, las instrucciones, la escala visual análoga y la cruz de fijación, más las derivadas de tiempo y dispersión para cada regresor. Para el análisis entre-grupos, dados los resultados obtenidos en el análisis de activación de cerebro completo donde no encontramos efectos para las condiciones, se procedió también a analizar el efecto de la valencia por grupos. Para ello, los contrastes introducidos en el modelo fueron todas las condiciones negativas > línea de base y todas las condiciones positivas > línea de base. El modelo fue un ANCOVA 2 x 2 (valencia x grupo) donde exploramos los efectos

principales de grupo y de la interacción valencia x grupo. Finalmente, estudiamos la correlación entre alexitimia, dolor y conectividad funcional, a lo cual se añadió la severidad de la depresión y ansiedad como variable moderadora, esto mediante correlaciones parciales. El software SPM12 fue empleado para llevar a cabo el análisis de gPPI y R para las correlaciones parciales.

7.6.6. Significancia estadística

Para todos los análisis (sociodemográficos, clínicos, conductuales y de fMRI) el nivel de significancia se estableció en $p < 0.05$ a dos colas con corrección de múltiples comparaciones empleando la tasa de descubrimientos falsos (FDR).

8. Consideraciones éticas

Para el presente estudio se consideraron los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Mundial de Médicos ("World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects," 2013) y en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (2014), y recibió la aprobación por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (CEI/C/004/2018).

Debido a la toma de imágenes de resonancia magnética, el proyecto fue considerado como de riesgo mayor al mínimo por el Comité de Ética en Investigación, pues las participantes podían llegar a experimentar claustrofobia durante la toma de imágenes, a pesar de las precauciones tomadas para reducir el riesgo.

Adicionalmente, las participantes no tuvieron algún beneficio directo por su participación, únicamente fueron compensadas con \$300.00 MNX y un disco compacto con las secuencias anatómicas, lo cual recibieron al concluir su participación.

Los potenciales riesgos y la ausencia de beneficios directos fue explicado a todas las participantes durante el proceso de consentimiento informado. En este proceso la carta de consentimiento informado fue leída, explicada y firmada por las participantes.

En todos los casos la confidencialidad de las participantes fue protegida codificando todas las mediciones realizadas de modo que no contuvieran ningún dato sensible. Además, a las imágenes de resonancia magnética les fue retirada la superficie del cráneo en la reconstrucción computarizada y las imágenes fueron normalizadas al espacio MNI, de manera que las participantes no fueran susceptibles de ser identificadas a través de procesamiento posterior de las imágenes.

9. Consideraciones financieras

Los procedimientos llevados a cabo durante el presente estudio no representaron ningún costo para las participantes. Las imágenes de resonancia magnética y la compensación económica otorgada a las participantes fueron financiadas por la Universidad de Groningen por un convenio entre el Dr. André Aleman y el Dr. Eduardo Garza Villarreal. Thania Balducci García recibió una beca de doctorado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (547524/577656) y por la Universidad de Groningen.

10. Resultados

10.1. Reclutamiento y tamaño de la muestra

El reclutamiento de participantes se llevó a cabo entre octubre de 2018 y octubre de 2019, logrando obtener 34 participantes con fibromialgia y 32 controles que cumplieran con los criterios de selección de la muestra y que acudieran a las evaluaciones. Entre estas participantes, cinco fueron eliminadas por no cumplir sus fMRI con los estándares de calidad establecidos (cuatro participantes con fibromialgia y un control; ver 7.6.4. Preprocesamiento de las fMRI). De este modo, la muestra final, cuyos datos analizamos en este estudio, fue de 30 participantes con fibromialgia y 31 controles, todas mujeres diestras, pareadas por edad y escolaridad.

10.2. Resultados sociodemográficos y clínicos

Las características sociodemográficas de las 30 participantes con fibromialgia y los 31 controles se encuentra resumidas en la Tabla 2. Entre las participantes con fibromialgia, 56.6% empleaba tratamiento farmacológico para los síntomas de la fibromialgia, siendo la pregabalina el más frecuente. Además, 63.0% de las participantes con fibromialgia cumplía criterios para un trastorno psiquiátrico, siendo el trastorno depresivo mayor el más común, encontrado en el 46.7% de este grupo. Para detalles clínicos de la fibromialgia y comorbilidades en el grupo con fibromialgia, véanse las Tablas 3 y 4.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la muestra.

	FM (n = 30)	CS (n = 31)	Valor de <i>t/W</i>	Valor de <i>p</i>
Edad, años (DE)	41.9 (6.3)	41.2 (6.1)	498.5	0.633
Educación, n (%)				
Primaria	2 (6.7)	1 (3.2)		
Bachillerato o técnica	9 (30.0)	7 (22.6)		
Licenciatura	13 (43.3)	14 (45.2)		
Posgrado	6 (20.0)	9 (29.0)		
Años de estudio, años (DE)	15.4 (3.9)	16.8 (4.0)	-1.361	0.179
Estado civil, n (%)				0.700
Soltera	10 (29.4)	7 (21.2)		
Casada/unión libre	17 (50.0)	21 (63.6)		
Divorciada/separada	5 (14.7)	4 (12.1)		
Viuda	2 (5.9)	1 (3.0)		
Ocupación, n (%)				
Empleada	17 (56.7)	23 (74.2)		0.395
Desempleada/ama de casa	11 (36.7)	7 (22.6)		
Estudiante	2 (6.7)	1 (3.2)		
Patrón de ocupación [†] , n (%)				0.088
Tiempo completo	10 (47.6)	16 (61.5)		
Medio tiempo, fijo	1 (4.8)	5 (19.2)		
Medio tiempo, irregular	10 (47.6)	5 (19.2)		
Fase del ciclo menstrual, n (%) [‡]				0.500
Folicular	14 (46.7)	15 (48.5)		
Lúteo	8 (26.7)	12 (38.7)		
Postmenopausia	4 (13.3)	1 (3.2)		
Desconocida [§]	4 (13.3)	3 (9.7)		
Nivel socioeconómico [¶] , me- diana (rango)	C+ (AB - D+)	C+ (AB - D)	388	0.300

FM: Fibromialgia, CS: controles.

**W* para edad y nivel socioeconómico; *t* para años de estudio; prueba exacta de Fisher para estado civil, ocupación y fase del ciclo menstrual.

[†] Entre quienes trabajaban: FM = 21, CS = 26.

[‡] Fase probable de acuerdo con el auto reporte de la fecha de última menstruación.

[§] Seis debido a histerectomía, un dato perdido.

[¶] De acuerdo con el instrumento empleado, la escala AMAI 8 x 7, A/B corresponde al nivel socioeconómico más Elevado y E el más bajo.

Tabla 3. Características clínicas del grupo con fibromialgia

	FM (n = 30)
Años desde el diagnóstico de FM, media (DE)	4.0 (4.6)
Años con síntomas de FM, media (DE)	8.0 (10.2)
Tratamiento farmacológico, n (%)	
Sin tratamiento farmacológico	3 (10.0)
Uso de medicamentos sólo en crisis	10 (33.3)
Medicación diaria	6 (20.0)
Medicación diaria y en crisis	11 (36.7)
Número de medicamentos empleados, n (%)	
Cero	11 (36.7)
Uno	10 (33.3)
Dos	3 (10.0)
Tres	4 (13.3)
Cuatro	2 (6.67)
Media (DE)	1.2 (1.27)
Tipo de medicamento empleado, n (%)	
Anticonvulsivantes	13 (43.3)
Antidepresivos	12 (40.0)
Benzodiacepinas	5 (16.7)
Neurolépticos	1 (3.3)
Analgésicos	5 (16.7)
Comorbilidades médicas, n (%)	
Hernia discal	8 (26.7)
Síndrome de intestino irritable	3 (10.0)
Radiculopatía	1 (3.3)
Miomatosis uterina	1 (3.3)
Cualquier comorbilidad, n (%)	13 (43.3)
FIQ, media (SD)	33.1 (9.9)

FM: fibromialgia, FIQ: cuestionario de impacto de la fibromialgia

Tabla 4. Comorbilidades psiquiátricas en el grupo con fibromialgia

	N (%)
Trastornos actuales	
Trastorno depresivo mayor*	14 (46.7)
Distimia	4 (13.3)
Agorafobia	1 (3.3)
Fobia social	2 (6.7)
Fobia específica	4 (13.3)
Trastorno de ansiedad generalizada	3 (10.0)
Trastorno por somatización	1 (3.3)
Trastorno dismórfico corporal	1 (3.3)
Trastorno por dolor asociado a factores psicológicos y médicos	6 (20.0)
Probable trastorno disfórico premenstrual	15 (50.0)
Trastornos pasados	
Trastorno depresivo mayor*	17 (56.7)
Distimia	1 (3.3)
Trastorno por somatización	2 (6.7)
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad en la infancia	1 (3.3)
Número de trastornos actuales	
Cero	6 (20.0)
Uno	10 (33.3)
Dos	7 (23.3)
Tres	5 (16.7)
Cuatro	1 (3.3)
Seis	1 (3.3)
Número de trastornos pasados	
Cero	12 (40.0)
Uno	16 (53.3)
Dos	1 (3.3)
Tres	1 (3.3)
Total de trastornos actuales, mediana (rango)	1 (0 – 6)
Total de trastornos pasados, mediana (rango)	1 (0 – 3)

* Incluye al trastorno depresivo por causa médica.

Sobre las características clínicas relativas al procesamiento y regulación emocional, en el grupo con fibromialgia encontramos mayores niveles de depresión y ansiedad ($W = 914.0$, $p < 0.001$, y $W = 926.0$, $p < 0.001$, respectivamente), alexitimia ($W = 720.0$, $p < 0.001$), afecto negativo ($W = 774.0$, $p < 0.001$), dolor ($W = 925.5$, $p < 0.001$) y menor afecto positivo ($W = 190.0$, $p < 0.001$). El uso de reapreciación como estrategia de regulación emocional en la vida cotidiana no difirió entre los

grupos ($t(59)=-0.4$, $p = 0.73$); el uso de supresión mostró una tendencia no significativa de mayor uso en fibromialgia ($W = 590.0$, $p = 0.073$). El reporte completo de estas variables se encuentra en la

Tabla 5.

Tabla 5. Características clínicas relacionadas al procesamiento y regulación emocional en la muestra.

	FM (n = 30)	CS (n = 31)	Valor de $F/W/t^{\dagger}$	Valor de p	Tamaño del efecto
Intensidad del dolor en la entrevista, media (DE)	45.7 (19.8)	1.2 (3.5) [†]	925.5	< 0.001*	0.88
Índice de dolor generalizado, media (DE)	11.8 (4.3)	0.9 (1.4)	922.0	< 0.001*	0.86
Escala de severidad de síntomas, media (DE)	8.3 (2.5)	1.4 (1.5)	904.0	< 0.001*	0.82
HAMD, media (DE)	15.2 (6.5)	1.3 (2.0)	914.0	< 0.001*	0.84
HAMA, media (DE)	21.2 (7.0)	2.3 (2.5)	926.0	< 0.001*	0.85
Afecto positivo – semana previa, media (DE)	25.3 (7.6)	32.5 (4.9)	-4.0	< 0.001*	1.00
Afecto negativo – semana previa, media (DE)	22.9 (8.6)	14.0 (4.4)	774.0	< 0.001*	0.57
ERQ reapreciación, media (DE)	31.6 (6.6)	32.3 (6.5)	-0.4	0.729	0.10
ERQ supresión, media (DE)	14.7 (6.8)	11.8 (5.0)	590.0	0.073	0.49
TAS dificultad para identificar emociones, media (DE)	23.0 (10.0)	12.0 (6.1)	776.0	< 0.001*	0.58
TAS dificultad para describir emociones, media (DE)	14.8 (6.5)	11.0 (4.6)	617.0	0.032*	0.28
TAS pensamiento orientado al exterior, media (DE)	20.9 (8.4)	16.6 (5.7)	2.0	0.023*	0.60
TAS total, media (DE)	58.7 (21.9)	39.5 (12)	720.0	< 0.001*	0.47
Alexitimia, n (%)				< 0.001*	0.46
Sin alexitimia	14 (46.7)	26 (83.9)			
Probable alexitimia	4 (13.3)	4 (12.9)			
Alexitimia	12 (40.0)	1 (3.2)			

CS: controles, ERQ: cuestionario de regulación emocional, FM: fibromialgia, HAMA: escala Hamilton de ansiedad, HAMD: escala Hamilton de depresión, TAS: escala de alexitimia de Toronto.

* Efecto significativo

[†] Cinco controles reportaron dolor durante la entrevista. Este dolor fue secundario a ejercicio físico en días previos. Se tomaron precauciones para evitar este tipo de dolor durante la sesión de fMRI.

[‡] W para intensidad del dolor, índice de dolor generalizado, escala de severidad de síntomas, dolor durante la entrevista, índice de dolor generalizado, escala de dolor generalizado, HAMD, HAMA, ERQ supresión, TAS total y subescalas (excepto *pensamiento orientado al exterior*), afecto negativo; prueba exacta de Fisher para alexitimia por categorías; t para *pensamiento orientado al exterior*, afecto positivo y ERQ reapreciación.

10.3. Resultados conductuales

En el análisis de las variables de la tarea de procesamiento y regulación emocional (intensidad de la emoción, activación e intensidad del dolor), sólo fueron observados efectos por valencia (neutral, positiva y negativa), pero no por condición (por ejemplo, *Reapreciar positivo*) como se observa en las Figuras 6 y 7.

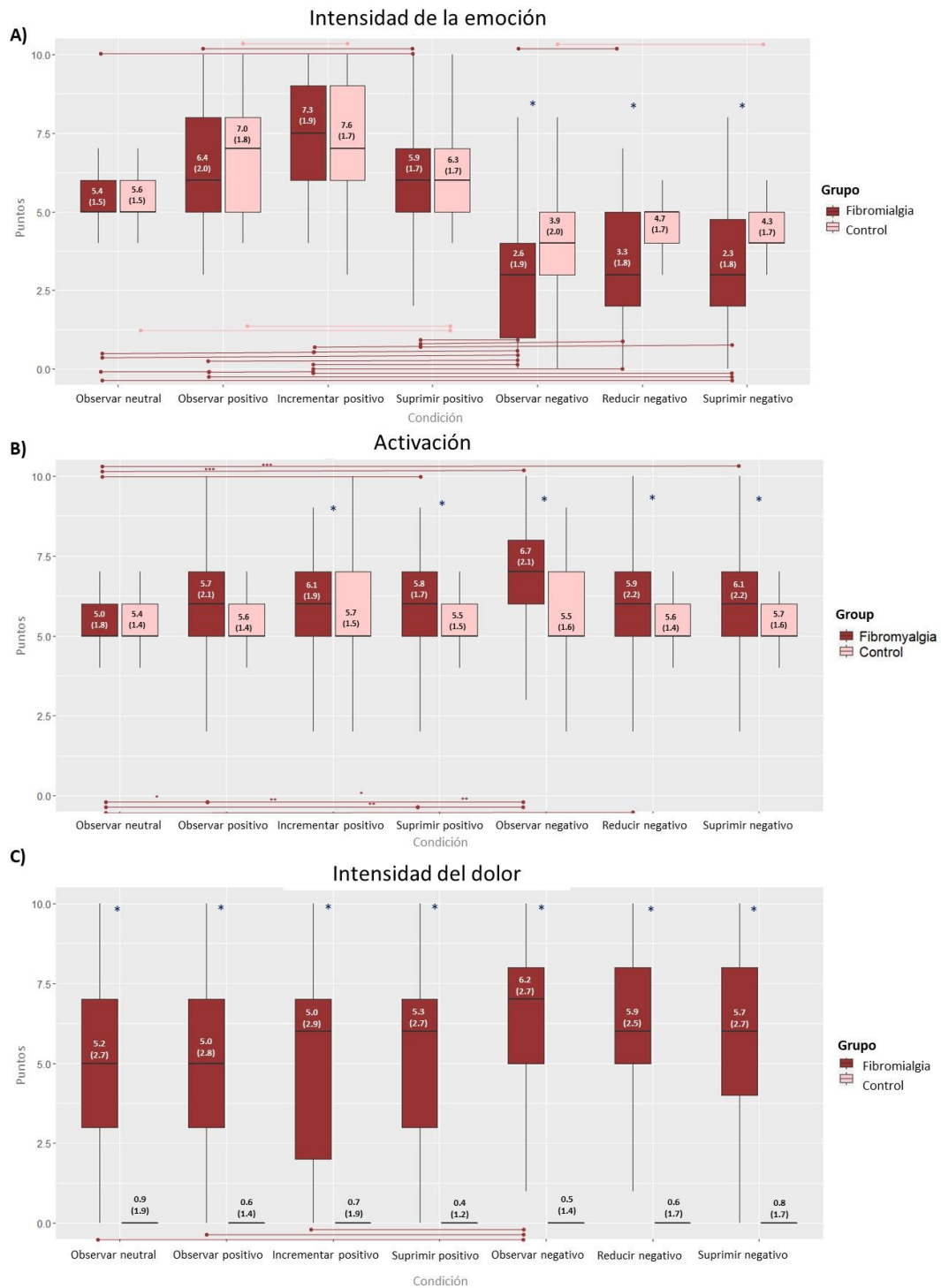


Figura 6. Resultados conductuales de la tarea de procesamiento y regulación emocional por condición. Las líneas horizontales muestran las comparaciones intragrupo y los asteriscos azules las diferencias significativas inter-grupo,

media (DE) en las cajas. a) Intensidad de la emoción por condición: los puntos (eje Y) de la escala visual análoga representan la valencia e intensidad de la emoción experimentada donde 0 corresponde a la emoción negativa más intensa, 5 es neutral y 10 es la emoción positiva más intensa. Para fibromialgia, las líneas por encima de las cajas representan los contrastes significativos con diferencia $p < 0.05$ y debajo de las cajas $p < 0.001$. Para los controles, todos los contrastes entre las condiciones fueron significativos, excepto el contraste entre *Reducir negativo* y *Suprimir negativo* ($W = 3938.0$, $p < 0.30$); las líneas sobre las cajas representan los contrastes con significancia $p < 0.05$, por debajo de las cajas $p < 0.01$, y el resto de contrastes fue significativo con $p < 0.001$. b) Activación por condición: el puntaje de la escala visual análoga 0 representa el nivel mínimo de activación y 10 el más intenso; nivel de significancia $*p < 0.5$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$. c) Intensidad del dolor por condición: en el puntaje de la escala visual análoga 0 representa ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso; las líneas representan las diferencias intragrupo con un nivel de significancia $p < 0.05$.

De acuerdo con estos resultados, el análisis se continuó con la valencia como variable independiente. En este análisis se observó que en las participantes con fibromialgia la intensidad del dolor fue mayor durante los estímulos de valencia negativa al comparar con neutrales ($W = 14266.0$, $p = 0.01$) y con los de valencia positiva ($W = 42877.0$, $p < 0.01$) como se muestra en la Figura 7, panel c. De acuerdo con el análisis de correlación con depresión y ansiedad, es posible que el dolor durante los estímulos de valencia negativa fuera explicado por la depresión y ansiedad ($r(26) = .39$, $p = .04$).

10.4. Activación cerebral

Ningún efecto principal por condición fue observado en los modelos ANCOVA 3 x 2 (condición x grupo), por lo que se realizó al análisis a través de un ANCOVA 2 x 2 (valencia x grupo). En este modelo encontramos un grupo significativo para el efecto principal de grupo en la corteza occipital lateral superior izquierda (coordenadas MNI -30 -79 23; $F = 26.53$, $p = 0.028$). La prueba t post-hoc para el contraste fibromialgia > controles mostró significancia para ese clúster como muestra la Figura 8 ($t(116) = 5.15$, $p = 0.023$, $k = 77$). La activación BOLD para este clúster en las pacientes con

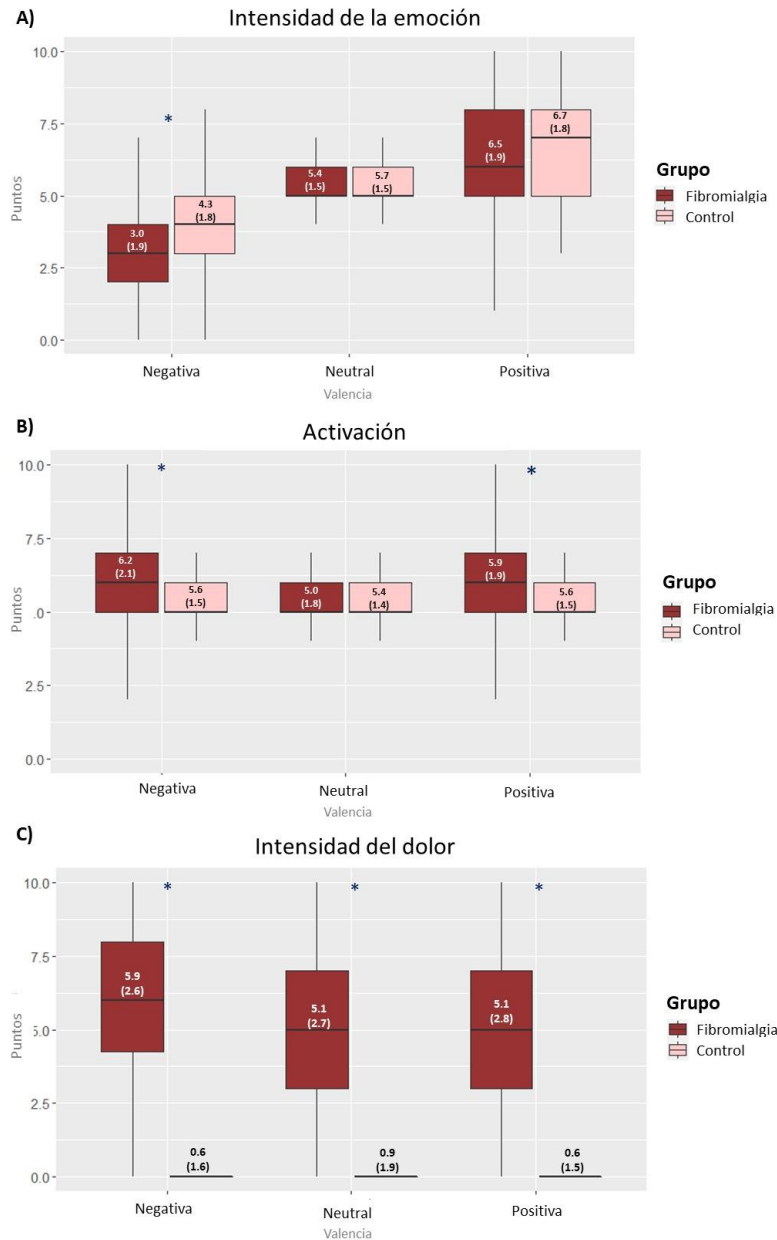


Figura 7. Resultados conductuales de la tarea de procesamiento y regulación emocional por valencia. a) Intensidad de la emoción: los puntos (eje Y) de la escala visual análoga representan la valencia e intensidad de la emoción experimentada donde 0 corresponde a la emoción negativa más intensa, 5 es neutral y 10 es la emoción positiva más intensa. b) Activación: el puntaje de la escala visual análoga 0 representa el nivel mínimo de activación y 10 el más intenso. c) Intensidad del dolor: en el puntaje de la escala visual análoga 0 representa ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso. Dentro de las cajas se presenta la media (DE). *Diferencias significativas entre grupos (todas las diferencias fueron significativas a $p < 0.001$).

fibromialgia tuvo correlación positiva con depresión y ansiedad ($r(25) = .58, p = .001$).

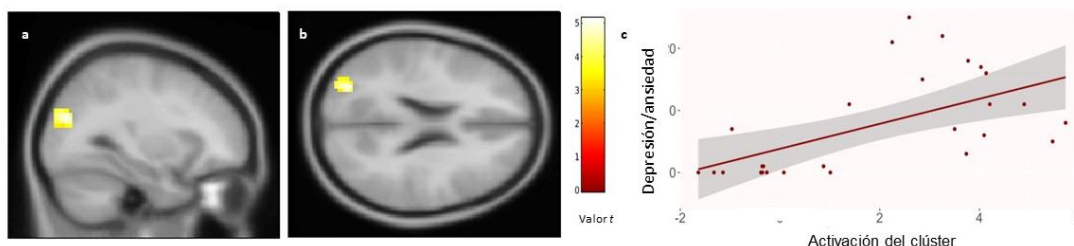


Figura 8. Clúster de la activación significativa para el contraste fibromialgia > control en el análisis de cerebro completo, localizado en la corteza occipital lateral superior izquierda (coordenadas MNI: -30 -79 23), a) corte sagital, b) corte axial y c) correlación entre la activación y los niveles de depresión y ansiedad en fibromialgia ($r(25) = .58, p = .001$).

10.5. Conectividad funcional: interacciones psicofisiológicas generalizadas

Exploramos la conectividad funcional modulada por la tarea, del hipocampo, amígdala, ínsula anterior y pACC, durante el procesamiento y regulación emocional. El único hallazgo significativo fue la interacción valencia x grupo en el pACC izquierdo (Tabla 6). De acuerdo con esta interacción, la conectividad funcional entre el pACC izquierdo y el opérculo central izquierdo, la corteza premotora, la corteza precentral y la corteza postcentral fue mayor en las participantes con fibromialgia que en los controles durante el procesamiento de estímulos de valencia positiva, mientras que durante el procesamiento de los estímulos de valencia negativa la conectividad funcional fue menor (Figura 9). En fibromialgia, la conectividad funcional entre el pACC y los clústeres que fueron significativos no mostró correlación con los puntajes de depresión y ansiedad (Tabla 7). El resto de las semillas (hipocampo derecho e izquierdo, amígdala derecha e izquierda, ínsula anterior derecha e izquierda y pACC derecho) no mostraron efectos significativos de grupo ni de la interacción valencia x grupo. Estos resultados implican que la FC del pACC está alterada en fibromialgia durante el procesamiento y regulación de emociones y esta alteración depende de la valencia del estímulo y no depende de la presencia de depresión o ansiedad, sino que está dada por la condición de fibromialgia.

Tabla 6. Clústeres con efecto significativo en la conectividad funcional con el cíngulo anterior pregenual izquierdo modulada por la tarea de procesamiento y regulación emocional.

Región	Tamaño*	F	p	Coordenadas MNI			
				x	y	z	
Interacción Valencia x grupo							
D Corteza precentral/postcentral	253	33.7	< 0.001	57	-4	29	
D Opérculo frontal	65	25.0	0.015	39	29	2	
I Opérculo central/corteza premotora/postcentral	284	23.9	< 0.001	-54	-13	14	

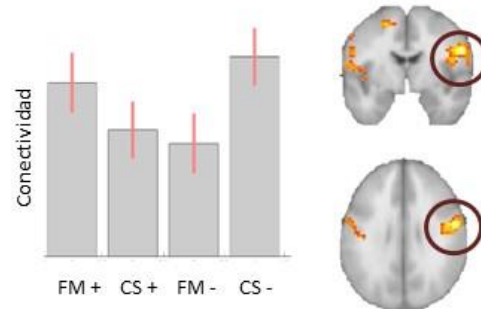
*Vóxeles. D: derecho, I: izquierdo.

Como último análisis, se realizaron correlaciones entre la conectividad funcional de cada semilla y las variables clínicas alexitimia y dolor en el grupo de fibromialgia añadiendo la depresión y ansiedad como posible moderador de la correlación. La subescala *Dificultad para identificar emociones* de la escala de alexitimia de Toronto mostró correlación positiva con la conectividad funcional entre la ínsula anterior derecha y un clúster conformado por el giro frontal superior derecho, el área motora suplementaria y el cíngulo anterior dorsal (coordenadas MNI: 18 4 47, tamaño = 43 vóxeles, $r(28) = .61$, $p = .01$). Al añadir la depresión y ansiedad como moderador de la correlación, ésta no fue significativa ($r(27) = .49$, $p = .23$). Al repetir el análisis en el grupo control, no se encontró ninguna correlación. La conectividad funcional del resto de las semillas no se correlacionó con alexitimia ni con el dolor.

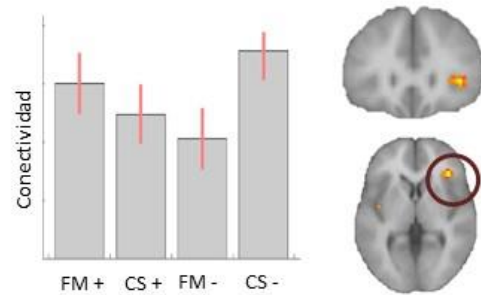
Tabla 7. Resultados de la correlación entre la conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual izquierdo con los clústeres significativos y niveles de depresión y ansiedad.

Clúster	Valencia	r	p
<i>Interacción valencia x grupo</i>			
D corteza precentral/postcentral	Positiva	0.14	0.4
	Negativa	0.01	1.0
D opérculo frontal	Positiva	-0.02	0.9
	Negativa	-0.04	0.9
I opérculo central/corteza premotora/postcentral	Positiva	0.30	0.1
	Negativa	0.12	0.5

A) Conectividad funcional entre el cíngulo anterior pregenual izquierdo y la corteza precentral/postcentral



B) Conectividad funcional entre el cíngulo anterior pregenual izquierdo y el opérculo frontal derecho



C) Conectividad funcional entre el cíngulo anterior pregenual izquierdo y el opérculo central izquierdo, ínsula posterior, corteza premotora y postcentral

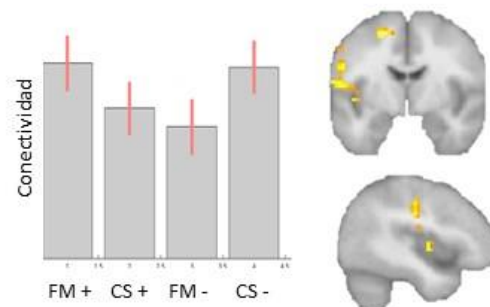


Figura 9. Conectividad funcional modulada por la tarea de procesamiento y regulación emocional del cíngulo anterior pregenual izquierdo. Tres clústeres fueron significativos para la interacción valencia x grupo: a) corteza precentral/postcentral derecha, b) opérculo frontal derecho, c) opérculo central izquierdo, ínsula posterior, corteza premotora/postcentral. CS: controles, FM: fibromialgia, +: procesamiento de estímulos de valencia positiva, -: procesamiento de estímulos de valencia negativa.

11. Discusión

En este proyecto se estudió la activación cerebral y conectividad funcional durante el procesamiento y regulación funcional en pacientes con fibromialgia empleando imágenes de resonancia magnética funcional. Los resultados mostraron mayor activación emocional y mayor intensidad de la emoción para estímulos de valencia negativa en el grupo con fibromialgia, pero no menor intensidad de la emoción para estímulos de valencia positiva de acuerdo con la primera hipótesis planteada, indicando un efecto dependiente de la valencia para la intensidad de la emoción como se ha visto previamente (Rhudy et al., 2013; Rossello et al., 2015), pero no para la activación. En relación al resto de las hipótesis, no encontramos efectos de los mecanismos de regulación emocional sobre las variables conductuales (intensidad de la emoción, activación y dolor), ni en la activación cerebral, posiblemente relacionado a limitaciones en la ejecución de la tarea como se discute en la siguiente sección. En función de ello, procedimos a realizar un análisis alterno con la valencia del estímulo como variable independiente. En este análisis alterno encontramos mayor activación en la corteza occipital lateral superior en fibromialgia durante el procesamiento de estímulos emocionales independiente de la valencia. También encontramos en fibromialgia una alteración en la conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual que es dependiente de la valencia. Esta alteración es en la conexión con la ínsula, cortezas precentral, postcentral y premotora. Más específicamente, observamos una mayor conectividad funcional entre esas regiones y el cíngulo anterior pregenual izquierdo durante el procesamiento de emociones positivas, mientras que durante el procesamiento de emociones negativas la conectividad funcional fue menor. Nuestro análisis conductual de la tarea de procesamiento y regulación emocional mostró que las emociones negativas fueron más intensas durante los estímulos de valencia negativa en las participantes con

fibromialgia comparadas con los controles. En conjunto, estos resultados sugieren que mayor afecto negativo y dolor en fibromialgia se asocian con un procesamiento anómalo de los estímulos emocionales tanto de valencia positiva como negativa, lo cual podría ayudar a explicar las dificultades emocionales presentes en pacientes con fibromialgia y su efecto en el dolor.

Encontramos mayor activación en la corteza occipital lateral en fibromialgia al comparar con los controles, independientemente de la valencia del estímulo emocional. La corteza occipital lateral ha sido relacionada a procesos de atención visual (Oliva, Gregory, Brooks, & Pickering, 2022), percepción de objetos (Grill-Spector, Kourtzi, & Kanwisher, 2001; Maratos, Anderson, Hillebrand, Singh, & Barnes, 2007), pero también a la modulación del dolor (Reis et al., 2010). Un estudio reciente encontró que la reducción en la conectividad funcional en estado de reposo entre la corteza occipital y el cíngulo anterior pregenual después de tratamiento con estimulación magnética transcraneal se relacionó con una reducción en la dimensión afectiva del dolor en pacientes con fibromialgia (Argaman et al., 2021), sugiriendo un papel de la corteza occipital en la regulación afectiva del dolor en fibromialgia. Previamente se ha descrito hipoactivación de regiones visuales durante estímulos emocionales subliminales en otras poblaciones con niveles elevados de alexitimia (Donges & Suslow, 2017). Nuestra observación de mayor activación de la corteza occipital durante estímulos emocionales sugiere un mayor uso de estímulos visuales en el procesamiento y regulación de emociones, en oposición al uso de procesos cognitivos. Otros estudios sugieren el involucramiento de la corteza occipital en el procesamiento emocional y del dolor (Argaman et al., 2021; Coulombe et al., 2017; Fischer-Jbali et al., 2021; Rubin-Falcone et al., 2018; van Kleef et al., 2022), lo cual implicaría que áreas relativas a la percepción desempeñan un papel adicional en procesos cognitivos complejos que van más allá de la percepción.

En nuestro análisis de la conectividad funcional encontramos alteraciones en la conectividad del cíngulo anterior pregenual. El cíngulo anterior pregenual es un nodo asociado con la convergencia

de estímulos interoceptivos salientes, sensitivos y emocionales para su integración, procesamiento y coordinación de potenciales respuestas motoras (Palomero-Gallagher et al., 2018). Además, ésta es un área rica en receptores opioides (Jones et al., 1991) que participa en la evaluación afectiva del dolor (Girard-Tremblay et al., 2014). Finalmente, de especial importancia para nuestro estudio, la activación, conectividad y estructura del cíngulo anterior pregenual han sido relacionadas en la regulación de arriba abajo del afecto negativo y el dolor (Lederbogen et al., 2011; Niedtfeld et al., 2012; Phillips, Ladouceur, & Drevets, 2008). En un estudio previo se ha encontrado que la conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual y otras estructuras de la red inhibitoria del dolor está reducida en fibromialgia (Jensen et al., 2012). También su activación durante estímulos dolorosos se ha relacionado con la disponibilidad de receptores opioides μ y la dimensión afectiva del dolor (Schrepf et al., 2016).

En el presente estudio se encontró que la conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual con el giro precentral, postcentral, opérculo frontal, opérculo central y giro frontal superior aumentó durante el procesamiento de estímulos emocionales de valencia positiva y se redujo durante los estímulos de valencia negativa en las pacientes con fibromialgia en comparación con los controles. Los giros pre- y postcentral son importantes para la discriminación de las emociones y la representación de la valencia (Baucom, Wedell, Wang, Blitzler, & Shinkareva, 2012; Cao, Xu, Yang, Li, & Liu, 2018). Además, se activan durante la reapreciación cognitiva y la supresión (Kohn et al., 2014; Li et al., 2021). Estas áreas se han encontrado con menor activación en mujeres con trastorno disfórico premenstrual (Petersen et al., 2018), una condición también caracterizada por disregulación emocional y dolor. El opérculo frontal se activa normalmente cuando la atención es orientada hacia las representaciones internas (Henseler, Krüger, Dechent, & Gruber, 2011), lo cual es necesario para llevar a cabo el reconocimiento y procesamiento de las emociones. El opérculo central ha sido relacionado con el procesamiento de emociones y dolor en condiciones clínicas. Por

ejemplo, en la distonía funcional y la dependencia a alcohol se ha encontrado hipoactivo durante tareas de regulación emocional (Espay et al., 2018; Jansen et al., 2019), mientras que en pacientes masoquistas su conectividad funcional se ha encontrado afectada durante estímulos emocionales y dolorosos (Kamping et al., 2016). Las alteraciones dependientes de la valencia del estímulo en la conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual hacia áreas relacionadas con la interocepción y el procesamiento y regulación emocional encontradas en nuestro estudio podría ayudar a explicar la conexión entre las experiencias emocionales y el dolor en fibromialgia que se manifiesta en situaciones como el rol moderador del procesamiento y regulación emocional en la relación entre el afecto negativo y el incremento en la intensidad del dolor (Galvez-Sánchez, Montoro, Duschek, & del Paso, 2020; Kratz et al., 2007), o la modulación deficiente del dolor por los estímulos emocionales positivos (Kamping et al., 2013). Considerando la literatura mencionada y nuestros hallazgos en el análisis de la conectividad funcional y la tarea de procesamiento y regulación emocional donde las condiciones negativas se acompañaron por mayor dolor y experiencias emocionales más negativas en fibromialgia, se puede sugerir que el procesamiento de estímulos emocionales en fibromialgia está afectado en una forma dependiente de la valencia del estímulo.

Dado el involucramiento de la ínsula anterior en el procesamiento y regulación emocional (Li et al., 2021), así como en la sintomatología de la fibromialgia y procesamiento de dolor (Liu et al., 2021), estudiamos su conectividad funcional en el contexto de la tarea de procesamiento y regulación emocional. Encontramos que en fibromialgia, durante la regulación de estímulos negativos, la conectividad funcional de la ínsula con el giro frontal superior, el área motora suplementaria y el cíngulo anterior dorsal se correlacionó positivamente con la *dificultad para identificar emociones*, una dimensión del constructo alexitimia. Este hallazgo está en acuerdo con una descripción previa de la correlación negativa entre la activación de la ínsula anterior y la alexitimia (Kano & Fukudo, 2013). Es necesario tomar en cuenta que en nuestro análisis, la relación entre la dificultad para

identificar emociones y la conectividad funcional de la ínsula anterior es explicada por la depresión y ansiedad de acuerdo con los resultados de la correlación parcial.

11.1. Limitaciones y perspectivas

Algunas limitaciones han de ser tomadas en cuenta al considerar nuestros resultados. Como en la mayoría de los estudios sobre fibromialgia, nuestros resultados están restringidos a mujeres. Esta es una limitación en el sentido de que no podemos saber si nuestros resultados son aplicables a los hombres también. Sin embargo, limitamos la muestra a mujeres para incrementar la homogeneidad de la muestra, tomando en cuenta que la prevalencia es considerablemente mayor en mujeres (3.98% en mujeres vs. 0.01% en hombres) (Heidari et al., 2017). Otra limitación relativa a nuestra muestra es la presencia de comorbilidades físicas y mentales en el grupo de participantes con fibromialgia, y el uso por algunas participantes de medicamentos que afectan el sistema nervioso central, como antidepresivos. Sin embargo, se buscó que la dosis de los medicamentos usados fueran estables y que se evitara el uso de medicamentos de rescate 24 horas antes de la toma de las imágenes de resonancia magnética. Aunque los trastornos mentales y el uso de medicamentos pudiera afectar la ejecución y activación cerebral durante la tarea, las comorbilidades psiquiátricas son altamente prevalentes entre las pacientes con fibromialgia, lo cual incrementa la generalización de nuestros resultados (Kleykamp et al., 2021; Sleurs, Tebeka, Scognamiglio, Dubertret, & Le Strat, 2020). Además, llevamos a cabo análisis para controlar los resultados de acuerdo con los niveles de depresión y ansiedad. Estos análisis mostraron que los hallazgos relacionados a la conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual no se relacionan con la depresión y ansiedad.

Otra limitación fue la falta de efectos por condición en la tarea de procesamiento y regulación emocional, tanto en los análisis conductuales como los de activación cerebral de cerebro completo. Esta tarea ha sido aplicada exitosamente en una muestra neerlandesa sin la instrucción *Suprimir*

(van Kleef et al., 2022). Así mismo, una versión similar de la tarea fue validada en una muestra mexicana encontrando diferencias en el tamaño del efecto de acuerdo con el procedimiento para instruir a los participantes en la prueba (Velardez-Soto, Corral-Frías, Amaya, & McRae, 2022). De esta forma, es posible que la falta de efectos se debiera a una dificultad para seguir las indicaciones para tres distintas instrucciones aún después de haber recibido entrenamiento. Si bien no fue posible explorar las hipótesis planteadas originalmente, nuestro análisis alternativo mostró resultados involucrando algunas de las áreas que se habían previsto.

Respecto a las interpretaciones relacionadas con el dolor, éstas se basan en los resultados de la tarea. Sin embargo, para evaluar efectivamente los fundamentos neurobiológicos de la interacción entre regulación emocional y dolor sería necesario el uso de una tarea que incluya estímulos dolorosos.

A partir de nuestros resultados, es posible plantear futuras investigaciones, tales como ahondar en el papel de la corteza occipital en procesos cognitivos como el procesamiento emocional. Se requieren estudios prospectivos que indaguen en los mecanismos de acción de estrategias psicoterapéuticas encaminadas a modificar la regulación emocional en fibromialgia (Bowers et al., 2019; Lumley et al., 2017). Nuestro estudio señala algunas áreas que podrían ser empleadas como regiones de interés en dichos estudios. Finalmente, la estimulación magnética transcraneal es una estrategia de tratamiento que ha dado resultados prometedores en el tratamiento del dolor en fibromialgia, pero con pocos resultados en cuanto a los síntomas afectivos (Sun et al., 2022). A partir de este estudio, se podrían plantear blancos alternativos como el cíngulo anterior que podría ser estimulado mediante bobinas de alcance profundo.

11.2. Conclusiones

En conjunto, nuestros resultados sugieren que las dificultades en el procesamiento y regulación emocional en fibromialgia se relacionan con alteraciones en la corteza occipital superior y la

conectividad funcional del cíngulo anterior pregenual, un nodo de procesamiento emocional y del dolor. Debido a que los tratamientos estandarizados para la fibromialgia son generalmente poco exitosos (Calandre, Rico-Villademoros, & Slim, 2016), estrategias psicoterapéuticas están siendo usadas con mayor frecuencia para el tratamiento del dolor y las comorbilidades psiquiátricas. Algunas de estas estrategias enfatizan la conciencia y regulación emocional (Bowers et al., 2019; Lumley et al., 2017; Woolfolk, Allen, & Apter, 2012). Nuestros resultados pueden contribuir al diseño de proyectos que busquen entender el mecanismo de acción de dichas estrategias psicoterapéuticas. Otras estrategias de tratamiento incluyen técnicas de neuromodulación (Lloyd, Wittkopf, Arendsen, & Jones, 2020; Saltychev & Laimi, 2017). Nuestros hallazgos pueden ser útiles para establecer regiones cerebrales que pudieran ser blancos de estimulación, especialmente mediante técnicas de estimulación profunda.

12. Referencias bibliográficas

- Ablin, J. N., & Buskila, D. (2015). Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 29(1), 20-28. doi:10.1016/j.berh.2015.04.018
- Adler, G. K., & Geenen, R. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 31(1), 187-202, xi. doi:10.1016/j.rdc.2004.10.002
- Albrecht, D. S., Forsberg, A., Sandström, A., Bergan, C., Kadetoff, D., Protsenko, E., Loggia, M. L. (2019). Brain glial activation in fibromyalgia – A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 75, 72-83. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.018
- Argaman, Y., Granovsky, Y., Sprecher, E., Sinai, A., Yarnitsky, D., & Weissman-Fogel, I. (2021). Clinical Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex Are Associated With Changes in Resting-State Functional Connectivity in Patients With Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of Pain*. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.11.001
- Arnold, M. B. (1960). Emotion and personality.
- Bagby, M., & Taylor, G. (1997). Affect dysregulation and alexithymia. In G. J. Taylor, J. D. A. Parker, & R. M. Bagby (Eds.), *Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness* (pp. 26-45). Cambridge: Cambridge University Press.
- Baucom, L. B., Wedell, D. H., Wang, J., Blitzer, D. N., & Shinkareva, S. V. (2012). Decoding the neural representation of affective states. *NeuroImage*, 59(1), 718-727. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.037
- Bayrak, M. (2020). Metabolic syndrome, depression, and fibromyalgia syndrome prevalence in patients with irritable bowel syndrome: A case-control study. *Medicine*, 99(23), e20577-e20577. doi:10.1097/MD.00000000000020577
- Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*: Penguin.
- Bowers, H. M., Pincus, T., Jones, G., & Wroe, A. L. (2019). Investigating the role of beliefs about emotions, emotional suppression and distress within a pain management programme for fibromyalgia. *British Journal of Pain*, 13(2), 112-120. doi:10.1177/2049463718820882
- Braunstein, L. M., Gross, J. J., & Ochsner, K. N. (2017). Explicit and implicit emotion regulation: a multi-level framework. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(10), 1545-1557. doi:10.1093/scan/nsx096
- Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F., & Slim, M. (2016). Pharmacological treatment of fibromyalgia: is the glass half empty or half full? *Pain Management*, 7(1), 5-10. doi:10.2217/pmt-2016-0044
- Cao, L., Xu, J., Yang, X., Li, X., & Liu, B. (2018). Abstract Representations of Emotions Perceived From the Face, Body, and Whole-Person Expressions in the Left Postcentral Gyrus. *Front Hum Neurosci*, 12(419). doi:10.3389/fnhum.2018.00419
- Centre for Evidence-Based Medicine. Study Designs. 2016. [Último acceso en 2018 Sep 04]. Disponible en: <https://www.cebm.net/2014/04/study-designs/>

- Chahar Mahali, S., Beshai, S., Feeney, J. R., & Mishra, S. (2020). Associations of negative cognitions, emotional regulation, and depression symptoms across four continents: International support for the cognitive model of depression. *BMC Psychiatry*, 20(1), 18. doi:10.1186/s12888-019-2423-x
- Clark, P. (2001). Frecuencias y características de la fibromialgia en el Hospital General de México: revisión de la epidemiología. *Revista Mexicana de Reumatología*, 16(3), 191-197. doi:303146
- Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: An Overview. *The American Journal of Medicine*, 122(12, Supplement), S3-S13. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.006
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*, 311(15), 1547-1555. doi:10.1001/jama.2014.3266
- Colibazzi, T., Posner, J., Wang, Z., Gorman, D., Gerber, A., Yu, S., . . . Peterson, B. S. (2010). Neural systems subserving valence and arousal during the experience of induced emotions. *Emotion*, 10(3), 377-389. doi:10.1037/a0018484
- Coulombe, M.-A., Lawrence, K. S., Moulin, D. E., Morley-Forster, P., Shokouhi, M., Nielson, W. R., & Davis, K. D. (2017). Lower Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Related to Negative Affect and Clinical Manifestations of Fibromyalgia. *Frontiers in Neuroanatomy*, 11(47). doi:10.3389/fnana.2017.00047
- Cuencas, Z. R., Von Seggern, B., Toledo, R., & Harrell, E. (1990). The Edinburgh inventory: evaluation of the cerebral laterality in a mexican sample. *Salud mental*, 13(2), 11 - 17.
- Di Tella, M., Ghiggia, A., Tesio, V., Romeo, A., Colonna, F., Fusaro, E., Castelli, L. (2017). Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *J Affect Disord*, 208, 87-93. doi:10.1016/j.jad.2016.08.080
- Donges, U.-S., & Suslow, T. (2017). Alexithymia and automatic processing of emotional stimuli: a systematic review. *Reviews in the Neurosciences*, 28(3), 247-264. doi:doi:10.1515/revneuro-2016-0049
- Eldesouky, L., & Gross, J. J. (2019). Emotion regulation goals: An individual difference perspective. *Social and Personality Psychology Compass*, 13(9), e12493. doi:https://doi.org/10.1111/spc3.12493
- Ertl, M., Hildebrandt, M., Ourina, K., Leicht, G., & Mulert, C. (2013). Emotion regulation by cognitive reappraisal — The role of frontal theta oscillations. *NeuroImage*, 81, 412-421. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.044
- Espay, A. J., Maloney, T., Vannest, J., Norris, M. M., Eliassen, J. C., Neefus, E., Szaflarski, J. P. (2018). Dysfunction in emotion processing underlies functional (psychogenic) dystonia. *Movement Disorders*, 33(1), 136-145. doi:https://doi.org/10.1002/mds.27217
- Esteban, O., Birman, D., Schaer, M., Koyejo, O. O., Poldrack, R. A., & Gorgolewski, K. J. (2017). MRIQC: Advancing the automatic prediction of image quality in MRI from unseen sites. *PLoS One*, 12(9), e0184661-e0184661. doi:10.1371/journal.pone.0184661
- Estévez-López, F., Gray, C. M., Segura-Jiménez, V., Soriano-Maldonado, A., Álvarez-Gallardo, I. C., Arrayás-Gajera, M. J., . . . Pulido-Martos, M. (2015). Independent and combined association of overall physical fitness and subjective well-being with fibromyalgia severity: the al-Ándalus project. *Quality of Life Research*, 24(8), 1865-1873. doi:10.1007/s11136-015-0917-7
- Faillenot, I., Heckemann, R. A., Frot, M., & Hammers, A. (2017). Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula. *NeuroImage*, 150, 88-98. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.073

- Feinstein, A. R. (1995). Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. *Statistics in Medicine*, 14(11), 1263-1263. doi:10.1002/sim.4780141110
- Finan, P. H., Zautra, A. J., & Davis, M. C. (2009). Daily Affect Relations in Fibromyalgia Patients Reveal Positive Affective Disturbance. *Psychosom Med*, 71(4). Retrieved from https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2009/05000/Daily_Affect_Relations_in_Fibromyalgia_Patients.15.aspx
- Fischer-Jbali, L. R., Montoro, C. I., Montoya, P., Halder, W., & Duschek, S. (2021). Central nervous activity during implicit processing of emotional face expressions in fibromyalgia syndrome. *Brain Res*, 1758, 147333. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147333>
- Friston, K. (2007). CHAPTER 2 - Statistical parametric mapping. In K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, & W. Penny (Eds.), *Statistical Parametric Mapping* (pp. 10-31). London: Academic Press.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), 56-78. doi:10.1002/hbm.460020107
- Galvez-Sánchez, C. M., Montoro, C. I., Duschek, S., & del Paso, G. A. R. (2020). Pain catastrophizing mediates the negative influence of pain and trait-anxiety on health-related quality of life in fibromyalgia. *Quality of Life Research*, 29(7), 1871-1881. doi:10.1007/s11136-020-02457-x
- Galvez-Sánchez, C. M., Montoro, C. I., Duschek, S., & Reyes del Paso, G. A. (2020). Depression and trait-anxiety mediate the influence of clinical pain on health-related quality of life in fibromyalgia. *J Affect Disord*, 265, 486-495. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.129>
- Galvez-Sánchez, C. M., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Front Psychol*, 9(377). doi:10.3389/fpsyg.2018.00377
- Girard-Tremblay, L., Auclair, V., Daigle, K., Léonard, G., Whittingstall, K., & Goffaux, P. (2014). Sex Differences in the Neural Representation of Pain Unpleasantness. *The Journal of Pain*, 15(8), 867-877. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.05.004>
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The Neural Bases of Emotion Regulation: Reappraisal and Suppression of Negative Emotion. *Biological psychiatry*, 63(6), 577-586. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.031>
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Research*, 41(10), 1409-1422. doi:[https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(01\)00073-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00073-6)
- Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol*, 2(3), 271-299.
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol*, 85(2), 348-362.
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*, 19(4), 224-247. doi:10.1002/hbm.10123
- Hassett, A. L., Simonelli, L. E., Radvanski, D. C., Buyske, S., Savage, S. V., & Sigal, L. H. (2008). The relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 59(6), 833-

840. doi:<https://doi.org/10.1002/art.23708>

Heidari, F., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 1-13. doi:10.1007/s00296-017-3725-2

Henseler, I., Krüger, S., Dechent, P., & Gruber, O. (2011). A gateway system in rostral PFC? Evidence from biasing attention to perceptual information and internal representations. *NeuroImage*, 56(3), 1666-1676. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.056>

Hoffman, D. L., & Dukes, E. M. (2008). The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract*, 62(1), 115-126. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01638.x

Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2009). *Functional Magnetic Resonance Imaging*: Freeman. Jansen, J. M., van den Heuvel, O. A., van der Werf, Y. D., de Wit, S. J., Veltman, D. J., van den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2019). Emotion Processing, Reappraisal, and Craving in Alcohol Dependence: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Psychiatry*, 10(227). doi:10.3389/fpsyt.2019.00227

Jensen, K. B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Kong, J. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain*, 8, 32. doi:10.1186/1744-8069-8-32

John, O. P., & Gross, J. J. (2004). Healthy and unhealthy emotion regulation: personality processes, individual differences, and life span development. *J Pers*, 72(6), 1301-1333. doi:10.1111/j.1467-6494.2004.00298.x

Jones, A. K. P., Qi, L. Y., Fujirawa, T., Luthra, S. K., Ashburner, J., Bloomfield, P., Jones, T. (1991). In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. *Neurosci Lett*, 126(1), 25-28. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90362-W](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90362-W)

Kamping, S., Andoh, J., Bomba, I. C., Diers, M., Diesch, E., & Flor, H. (2016). Contextual modulation of pain in masochists: involvement of the parietal operculum and insula. *Pain*, 157(2). Retrieved from https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/02000/Contextual_modulation_of_pain_in_masochists_.20.a.spx

Kamping, S., Bomba, I. C., Kanske, P., Diesch, E., & Flor, H. (2013). Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *PAIN®*, 154(9), 1846-1855. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.003>

Kano, M., & Fukudo, S. (2013). The alexithymic brain: the neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *BioPsychoSocial Medicine*, 7(1), 1. doi:10.1186/1751-0759-7-1

Kleykamp, B. A., Ferguson, M. C., McNicol, E., Bixho, I., Arnold, L. M., Edwards, R. R., Dworkin, R. H. (2021). The Prevalence of Psychiatric and Chronic Pain Comorbidities in Fibromyalgia: an ACTION systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(1), 166-174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.006>

Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y., & Bocharov, A. V. (2009). Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience*, 164(4), 1588-1600. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057>

Kohn, N., Eickhoff, S. B., Scheller, M., Laird, A. R., Fox, P. T., & Habel, U. (2014). Neural network of cognitive

emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage*, 87, 345-355. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.001

Kratz, A. L., Davis, M. C., & Zautra, A. J. (2007). Pain acceptance moderates the relation between pain and negative affect in female osteoarthritis and fibromyalgia patients. *Annals of Behavioral Medicine*, 33(3), 291-301. doi:10.1007/BF02879911

Lacasse, A., Bourgault, P., & Choiniere, M. (2016). Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*, 17, 168. doi:10.1186/s12891-016-1027-6

Laloyaux, J., Fantini, C., Lemaire, M., Luminet, O., & Lørd, F. (2015). Evidence of Contrasting Patterns for Suppression and Reappraisal Emotion Regulation Strategies in Alexithymia. *J Nerv Ment Dis*, 203(9). Retrieved from https://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/2015/09000/Evidence_of_Contrasting_Patterns_for_Suppression.8.aspx

Lang, P., Bradley, M., & Cuthbert, B. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8.

Lange, M., & Petermann, F. (2010). [Influence of depression on fibromyalgia : A systematic review]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 24(4), 326-333. doi:10.1007/s00482-010-0937-8

Lazarus, R. S. (1991). *Emotion and adaptation*: Oxford University Press.

Lazarus, R. S. (1993). From Psychological Stress to the Emotions: A History of Changing Outlooks. *Annu Rev Psychol*, 44(1), 1-22. doi:10.1146/annurev.ps.44.020193.000245

Lederbogen, F., Kirsch, P., Haddad, L., Streit, F., Tost, H., Schuch, P., Meyer-Lindenberg, A. (2011). City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature*, 474(7352), 498-501. doi:10.1038/nature10190

Ley General de Salud en Materia de Investigación. Diario Oficial de la Federación, 2 de abril de 2014 (México).

Li, W., Yang, P., Ngetich, R. K., Zhang, J., Jin, Z., & Li, L. (2021). Differential involvement of frontoparietal network and insula cortex in emotion regulation. *Neuropsychologia*, 161, 107991. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.107991>

Liu, H.-Y., Chou, K.-H., Lee, P.-L., Wang, Y.-F., Chen, S.-P., Lai, K.-L., Chen, W.-T. (2021). Right anterior insula is associated with pain generalization in patients with fibromyalgia. *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000002409

Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. P. (2020). Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, 21(11), 1085-1100. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.01.003>

Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas, P. (2002). [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Medicina clinica*, 118(13), 493-499. doi:10.1016/s0025-7753(02)72429-9

Lumley, M. A., Schubiner, H., Lockhart, N. A., Kidwell, K. M., Harte, S. E., Clauw, D. J., & Williams, D. A. (2017). Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain*, 158(12), 2354-2363. doi:10.1097/j.pain.0000000000001036

- Maratos, F. A., Anderson, S. J., Hillebrand, A., Singh, K. D., & Barnes, G. R. (2007). The spatial distribution and temporal dynamics of brain regions activated during the perception of object and non-object patterns. *NeuroImage*, 34(1), 371-383. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.09.017
- McBeth, J., & Jones, K. (2007). Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(3), 403-425. doi:10.1016/j.berh.2007.03.003
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *NeuroImage*, 61(4), 1277-1286. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.068
- Moral De la Rubia, J. (2008). Propiedades psicométricas de la escala de alexitimia de Toronto de 20 reactivos en México. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 11(2), 97-114.
- Moral De la Rubia, J. (2011). La escala de afecto positivo y negativo (PANAS) en parejas casadas mexicanas. *Ciencia Ergo Sum*, 18(2), 117 - 125.
- Morawetz, C., Bode, S., Baudewig, J., & Heekeren, H. R. (2017). Effective amygdala-prefrontal connectivity predicts individual differences in successful emotion regulation. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(4), 569-585. doi:10.1093/scan/nsw169
- Morawetz, C., Bode, S., Baudewig, J., Kirilina, E., & Heekeren, H. R. (2016). Changes in Effective Connectivity Between Dorsal and Ventral Prefrontal Regions Moderate Emotion Regulation. *Cerebral Cortex*, 26(5), 1923-1937. doi:10.1093/cercor/bhv005
- Niedtfeld, I., Kirsch, P., Schulze, L., Herpertz, S. C., Bohus, M., & Schmahl, C. (2012). Functional Connectivity of Pain-Mediated Affect Regulation in Borderline Personality Disorder. *PLoS One*, 7(3), e33293. doi:10.1371/journal.pone.0033293
- Niveles Socioeconómicos AMAI. (2016). Retrieved from <http://nse.amai.org/nseamai2/>
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14(8), 1215-1229. doi:10.1162/089892902760807212
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2008). Cognitive Emotion Regulation: Insights from Social Cognitive and Affective Neuroscience. *Curr Dir Psychol Sci*, 17(2), 153-158. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00566.x
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868-9872. doi:doi:10.1073/pnas.87.24.9868
- Oliva, V., Gregory, R., Brooks, J. C. W., & Pickering, A. E. (2022). Central pain modulatory mechanisms of attentional analgesia are preserved in fibromyalgia. *Pain*, 163(1), 125-136. doi:10.1097/j.pain.0000000000002319
- Palomero-Gallagher, N., Hoffstaedter, F., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Amunts, K., & Zilles, K. (2018). Human Pregenua Anterior Cingulate Cortex: Structural, Functional, and Connectional Heterogeneity. *Cerebral Cortex*, 29(6), 2552-2574. doi:10.1093/cercor/bhy124
- Petersen, N., Ghahremani, D. G., Rapkin, A. J., Berman, S. M., Liang, L., & London, E. D. (2018). Brain activation during emotion regulation in women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychol Med*, 48(11), 1795-1802. doi:10.1017/S0033291717003270

- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 833-857. doi:10.1038/mp.2008.65
- Poldrack, R. A., Baker, C. I., Durnez, J., Gorgolewski, K. J., Matthews, P. M., Munafò, M. R., . . . Yarkoni, T. (2017). Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research. *Nat Rev Neurosci*, 18(2), 115-126. doi:10.1038/nrn.2016.167
http://www.nature.com/nrn/journal/v18/n2/abs/nrn.2016.167.html#supplementary-information
- Preece, D. A., Mehta, A., Becerra, R., Chen, W., Allan, A., Robinson, K., Gross, J. J. (2022). Why is alexithymia a risk factor for affective disorder symptoms? The role of emotion regulation. *J Affect Disord*, 296, 337-341. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.085
- Psychology Software Tools, I. (2017). E-Prime: Documentation Article. In (3.0 ed.): Psychology Software Tools, Inc.
- R Core Team. (2020). R: A language and environment for statistical computing: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from www.R-project.org/
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero-Villafila, A. (1988). A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res*, 22(1), 21-28. doi:10.1016/0022-3956(88)90024-6
- Reis, G. M., Dias, Q. M., Silveira, J. W. S., Del Vecchio, F., Garcia-Cairasco, N., & Prado, W. A. (2010). Antinociceptive Effect of Stimulating the Occipital or Retrosplenial Cortex in Rats. *The Journal of Pain*, 11(10), 1015-1026. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.01.269
- Rhudy, J. L., DelVentura, J. L., Terry, E. L., Bartley, E. J., Olech, E., Palit, S., & Kerr, K. L. (2013). Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia. *Pain*, 154(7), 1045-1056. doi:10.1016/j.pain.2013.03.025
- Richards, J. M., & Gross, J. J. (2000). Emotion regulation and memory: the cognitive costs of keeping one's cool. *J Pers Soc Psychol*, 79(3), 410-424.
- Rivera, J., & Gonzalez, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 22(5), 554-560.
- Rossello, F., Munoz, M. A., Duschek, S., & Montoya, P. (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients With Fibromyalgia. *Psychosom Med*, 77(7), 721-732. doi:10.1097/psy.0000000000000217
- Rubin-Falcone, H., Weber, J., Kishon, R., Ochsner, K., Delaparte, L., Doré, B., Miller, J. M. (2018). Longitudinal effects of cognitive behavioral therapy for depression on the neural correlates of emotion regulation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 271, 82-90. doi:https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2017.11.002
- Saltychev, M., & Laimi, K. (2017). Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *International Journal of Rehabilitation Research*, 40(1), 11-18. doi:10.1097/MRR.0000000000000207
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645-660. doi:10.1038/s41584-020-00506-w
- Scherer, K. R. (1999). Appraisal Theory. *Handbook of Cognition and Emotion*, 637-663.

doi:<https://doi.org/10.1002/0470013494.ch30>

Scherer, K. R. (2009). The dynamic architecture of emotion: Evidence for the component process model. *Cognition and Emotion*, 23(7), 1307-1351.

Schlochtermeyer, L. H., Kuchinke, L., Pehrs, C., Urton, K., Kappelhoff, H., & Jacobs, A. M. (2013). Emotional Picture and Word Processing: An fMRI Study on Effects of Stimulus Complexity. *PLoS One*, 8(2), e55619. doi:10.1371/journal.pone.0055619

Schrepf, A., Harper, D. E., Harte, S. E., Wang, H., Ichescio, E., Hampson, J. P., . . . Harris, R. E. (2016). Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Pain*, 157(10). Retrieved from https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/10000/Endogenous_opioidergic_dysregulation_of_pain_in.1.aspx

Seo, S., Jung, Y.-H., Lee, D., Lee, W. J., Jang, J. H., Lee, J.-Y., . . . Kang, D.-H. (2021). Abnormal neuroinflammation in fibromyalgia and CRPS using [11C]-(R)-PK11195 PET. *PLoS One*, 16(2), e0246152. doi:10.1371/journal.pone.0246152

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

Siegel, J. S., Power, J. D., Dubis, J. W., Vogel, A. C., Church, J. A., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Statistical improvements in functional magnetic resonance imaging analyses produced by censoring high-motion data points. *Human Brain Mapping*, 35(5), 1981-1996. doi:<https://doi.org/10.1002/hbm.22307>

Simmons, J. P., Nelson, L. D., & Simonsohn, U. (2011). False-Positive Psychology: Undisclosed Flexibility in Data Collection and Analysis Allows Presenting Anything as Significant. *Psychological Science*, 22(11), 1359-1366. doi:10.1177/0956797611417632

Sleurs, D., Tebeka, S., Scognamiglio, C., Dubertret, C., & Le Strat, Y. (2020). Comorbidities of self-reported fibromyalgia in United States adults: A cross-sectional study from The National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC-III). *European Journal of Pain*, 24(8), 1471-1483. doi:<https://doi.org/10.1002/ejp.1585>

Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338, 114-129. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.06.006

Staud, R. (2004). Predictors of clinical pain intensity in patients with fibromyalgia syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 6(4), 281-286. doi:10.1007/s11926-004-0036-x

Steward, T., Picó-Pérez, M., Mestre-Bach, G., Martínez-Zalacaín, I., Suñol, M., Jiménez-Murcia, S., Fernandez-Aranda, F. (2019). A multimodal MRI study of the neural mechanisms of emotion regulation impairment in women with obesity. *Translational Psychiatry*, 9(1), 194. doi:10.1038/s41398-019-0533-3

Sun, P., Fang, L., Zhang, J., Liu, Y., Wang, G., & Qi, R. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pain Medicine*, 23(3), 499-514. doi:10.1093/pm/pnab276

Swart, M., Kortekaas, R., & Aleman, A. (2009). Dealing with Feelings: Characterization of Trait Alexithymia on Emotion Regulation Strategies and Cognitive-Emotional Processing. *PLoS One*, 4(6), e5751. doi:10.1371/journal.pone.0005751

- Taylor, G. J. (1984). Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. *Am J Psychiatry*, 141(6), 725-732. doi:10.1176/ajp.141.6.725
- Taylor, G. J., & Bagby, R. M. (2021). Examining Proposed Changes to the Conceptualization of the Alexithymia Construct: The Way Forward Tilts to the Past. *Psychother Psychosom*, 90(3), 145-155. doi:10.1159/000511988
- van Kleef, R. S., Marsman, J.-B. C., van Valen, E., Bockting, C. L. H., Aleman, A., & van Tol, M.-J. (2022). Neural basis of positive and negative emotion regulation in remitted depression. *NeuroImage: Clinical*, 34, 102988. doi:https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102988
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W., van Doornen, L. J., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 64(2), 159-167. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.08.009
- Vanderhasselt, M. A., Baeken, C., Van Schuerbeek, P., Luypaert, R., & De Raedt, R. (2013). Inter-individual differences in the habitual use of cognitive reappraisal and expressive suppression are associated with variations in prefrontal cognitive control for emotional information: an event related fMRI study. *Biol Psychol*, 92(3), 433-439. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.03.005
- Vargas-Alarcon, G., Fragoso, J. M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Lao-Villadoniga, J. I., Garcia-Fructuoso, F., . . . Martinez-Lavin, M. (2007). Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 9(5), R110. doi:10.1186/ar2316
- Veale, J. F. (2014). Edinburgh Handedness Inventory – Short Form: A revised version based on confirmatory factor analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*, 19(2), 164-177. doi:10.1080/1357650X.2013.783045
- Velardez-Soto, S. N., Corral-Frías, N. S., Amaya, M. Y. C., & McRae, K. (2022). *Cognitive Reappraisal Experimental Task: Replica in Mexican University Students*. Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés, 28(1), 30-39.
- Villafaina, S., Sitges, C., Collado-Mateo, D., Fuentes-García, J. P., & Gusi, N. (2019). Influence of depressive feelings in the brain processing of women with fibromyalgia: An EEG study. *Medicine (Baltimore)*, 98(19), e15564. doi:10.1097/md.00000000000015564
- Wager, T. D., Phan, K. L., Liberzon, I., & Taylor, S. F. (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*, 19(3), 513-531.
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54(6), 1063-1070.
- Wewers, M. E., & Lowe, N. K. (1990). A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*, 13(4), 227-236.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., . . . Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*, 46(3), 319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
- Woolfolk, R. L., Allen, L. A., & Apter, J. T. (2012). Affective-cognitive behavioral therapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain research and treatment*, 2012, 937873-937873. doi:10.1155/2012/937873
- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. (2013). *Jama*, 310(20), 2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

Yih, J., Uusberg, A., Taxer, J. L., & Gross, J. J. (2019). Better together: a unified perspective on appraisal and emotion regulation. *Cogn Emot*, 33(1), 41-47. doi:10.1080/02699931.2018.1504749

Zautra, A. J., Fasman, R., Reich, J. W., Harakas, P., Johnson, L. M., Olmsted, M. E., & Davis, M. C. (2005). Fibromyalgia: evidence for deficits in positive affect regulation. *Psychosom Med*, 67(1), 147-155. doi:10.1097/01.psy.0000146328.52009.23

13. Anexos

Proyectos y análisis relacionados a la presente tesis

Alteraciones en la conectividad funcional en reposo en fibromialgia entre regiones relacionadas a la regulación emocional

Thania Balducci, Jalil Rasgado-Toledo, André Alemán, Marie-José van Tol, Eduardo A. Garza-Villarreal

Resumen

Alteraciones en la regulación emocional y alexitimia son fenómenos que acompañan frecuentemente al dolor crónico en la fibromialgia. En este estudio nuestro objetivo es analizar la conectividad funcional en estado de reposo (rs-FC) de regiones relacionadas a la regulación emocional, así como su variabilidad en relación con la alexitimia y las tendencias en el uso de estrategias de regulación emocional. Para ello, comparamos la rs-FC de 25 pacientes con fibromialgia y 27 controles sanos mediante análisis basados en semillas. Posteriormente estudiamos la correlación entre la rs-FC y los puntajes en la escala de alexitimia de Toronto y el cuestionario de regulación emocional. Finalmente, calculamos métricas relativas a la teoría de grafos para explorar la organización global de la red resultante de las regiones exploradas. En comparación con los controles, las participantes con fibromialgia mostraron disminución en la rs-FC entre el giro temporal superior y la ínsula, el giro postcentral y el cíngulo posterior, y entre el lóbulo parietal inferior y la ínsula anterior. Encontramos también que los niveles de alexitimia se relacionaron con la rs-FC entre el opérculo frontal y el giro frontal superior. Nuestros resultados sugieren un papel relevante de la rs-FC del giro temporal superior en la regulación emocional en fibromialgia.

Prevalencia de depresión, ansiedad y alexitimia en síndromes de sensibilización central: revisión sistemática y meta-análisis

Thania Balducci, Eduardo A. Garza-Villarreal. Christine E.Parsons, Marie-José van Tol, André Aleman

Resumen

Objetivos: los síndromes de sensibilización central (CSS) incluyen múltiples condiciones caracterizadas por dolor crónico. Además, es frecuente que sean acompañados por síntomas afectivos. El objetivo de esta revisión es estimar la prevalencia de depresión, ansiedad y alexitimia en CSS

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y PsycINFO hasta noviembre de 2020. Un modelo de efectos aleatorios fue empleado para estimar la prevalencia con intervalo de confianza de 95%, incluyendo moderadores. Registro PROSPERO CRD42018088818.

Resultados: Un total de 291 artículos fueron incluidos. La prevalencia de los síntomas de depresión y ansiedad en los CSS fue de 38.7% (95% CI: 34.6-43.0) y 44.1% (95% CI: 39.7-48.7), respectivamente. Para trastornos depresivos, la prevalencia puntual fue de 30.0% (95% CI: 26.2-34.0) y a lo largo de la vida de 45.8% (95% CI: 40.2-51.4). Para los trastornos de ansiedad, los índices fueron de 27.2% (95% CI: 23.3-31.5) y 29.3% (95% CI: 22.0-37.9), respectivamente. La prevalencia de alexitimia fue de 30.5% (95% CI: 23.4-38.6). Encontramos que el CSS específico fue un moderador significativo para síntomas de depresión, trastorno depresivo a lo largo de la vida y síntomas de ansiedad.

Conclusiones: Los índices de prevalencia estimados sugieren que la depresión, ansiedad y alexitimia son comorbilidades frecuentes que deben ser consideradas en el tratamiento de pacientes con CSS, especialmente en fibromialgia donde mayores prevalencias fueron observadas. Se requieren mayores estudios en el tema, pues la evidencia es limitada para la mayoría de los CSS y la heterogeneidad fue elevada.

Una base de datos conductuales, clínicos y de imágenes cerebrales enfocada en la regulación emocional de mujeres con fibromialgia

Thania Balducci, Jalil Rasgado-Toledo, Alely Valencia, Marie-José van Tol, André Aleman, Eduardo A. Garza-Villarreal

Resumen

La fibromialgia es una condición crónica caracterizada por dolor generalizado y múltiples síntomas relacionados con sensibilización central como fatiga, alteraciones cognitivas, constipación, diarrea e hipersensibilidad sensorial. Además, la depresión y ansiedad son comorbilidades frecuentes que se acompañan por dificultades en el procesamiento y regulación emocional. A pesar de que la fisiopatología de la fibromialgia no es clara, estudios de neuroimagen han demostrado alteraciones estructurales, funcionales, así como datos de neuroinflamación. El acceso abierto a datos sobre fibromialgia podría contribuir al avance en el entendimiento de esta condición. Presentamos una base de datos abierta de 33 pacientes con fibromialgia y 33 controles sanos reclutados en la población mexicana. La base incluye datos: demográficos, clínicos, conductuales y de resonancia magnética (MRI). Las secuencias de MRI son estructurales (potenciadas en T1 y T2) y funcionales (basadas en tarea y en estado de reposo). La tarea fue en procesamiento y regulación emocional con estímulos visuales. Los datos de MRI contenidos en el repositorio están sin preprocesar en una estructura acorde al formato Brain Imaging Data Structure (BIDS) y disponibles en la plataforma OpenNeuro para futuros análisis.