



TESIS DOCTORAL

*Estudio del reconocimiento de la
lateralidad y dolor en pacientes con
fibromialgia*

Autor:

Víctor Riquelme Aguado

Director/es:

Francisco Gómez Esquer

Antonio Gil Crujera

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2023

“Quien sabe de dolor, todo lo sabe.”

Dante Alighieri

AGRADECIMIENTOS

He dejado para el final de este viaje que ha sido la realización de mi tesis doctoral los agradecimientos y seguramente sea la parte más difícil del trabajo.

A mis directores de tesis, Francisco Gómez Esquer y Antonio Gil Crujera.

Paco, he de reconocer que me he llevado una grata sorpresa en la parte personal contigo ya que puedo decir que me llevo a un amigo de esta tesis. En lo profesional sé que dirigirme este trabajo te ha quitado más horas de sueño de las que debería. También quiero agradecerte los consejos que me has dado en lo personal que valen para todo.

Antonio, aún recuerdo la primera clase de anatomía allá por septiembre de 2013 en la que te conocí. Tengo que reconocerte que a esa edad y en ese momento yo no tenía claro ni siquiera si iba a seguir estudiando Fisioterapia, pero gracias a profesores como tú seguí con ello. De hecho, eras nuestro “ídolo” de profesores de aquel curso, todos queríamos ser como tú. Años después con el TFG que me dirigiste en 2017 sabía de alguna manera que también acabarías dirigiéndome la tesis doctoral en algún momento.

A mi familia. A mis padres por la educación que me habéis dado. Esta ha sido como mi herencia anticipada en vida. Ahora que soy más mayor soy consciente del esfuerzo que supone para una familia financiar los estudios universitarios de sus hijos (y gastos asociados). Me encapriché con hacer un curso de Experto Universitario en Dolor Miofascial y Fibromialgia durante el último año de grado. Al año siguiente un Máster en Dolor y por si fuera poco al siguiente año otro Máster en Terapia Manual. Me apoyasteis y lo financiasteis sin dudarlo. Las horas de estudio y dedicación las puse yo, pero sin vuestra ayuda esto no hubiera sido posible a tan temprana edad.

A mi hermana, mi ejemplo a seguir. Profesora titular, con 36 años y el tercer hijo en camino, no se cómo lo haces. Gracias por todos los consejos y toda la ayuda sobre la tesis doctoral y de todo lo relacionado con la vida universitaria.

A Alazne. Parece increíble que allá por mayo de 2018, en Santander, en el curso avanzado de receptores para neurotransmisores conociese al que estoy seguro es el amor de mi vida. Gracias por dejarlo todo y venir a Illescas por mi. Gracias por apoyarme y acompañarme en esta etapa en la cual estoy cumpliendo un sueño. Me haces sentir la persona más afortunada del mundo, hoy y siempre.

A Josué Fernández Carnero. Josu, te debo una muy grande con el apoyo que me has dado para poder sacar adelante en tiempo esta tesis doctoral. Agradecerte las colaboraciones en el ámbito de la investigación para este trabajo y para futuros trabajos ya que estoy seguro de que seguiremos investigando juntos.

A Ferran Cuenca Amer. Moltes gràcies por la colaboración en los artículos originales de esta tesis doctoral. Cuando esté de visita en Valencia no dudaré en avisarte y compartir una buena paella juntos. Por supuesto, por mi parte, seguiremos colaborando en investigación.

A mis compañeros del área de Anatomía de la URJC. Gema, Stella, Marian, Jose, Pedro, Luis, Mario, Raquel, Guillermo, Alfonso, Sonia, Bea... ¡Seguro que me dejo a alguien y no caigo ahora mismo, lo siento! Gracias por los ánimos y los consejos que me habéis dado estos años con la tesis. Os debo más de un café.

A Domingo Palacios Ceña. Mi compañero del despacho de enfrente. Más que agradecimientos, debería pedirte disculpas por “las chapas” que te he dado cada vez que nos hemos encontrado y te he pillado por banda con algún tema de la tesis.

A la Universidad Rey Juan Carlos. Con esta Tesis Doctoral pongo fin a 10 años seguidos de vida académica como estudiante en esta universidad. Es un privilegio para mí además formar parte del equipo docente de esta universidad desde el año 2019. Este era mi sueño desde que estaba en segundo curso de grado en Fisioterapia y lo perseguí con todas mis fuerzas. Los problemas del día a día desaparecen durante el tiempo que dura una clase de anatomía.

Por último, agradecer a la asociación de fibromialgia AFINSYFACRO y a las mujeres del grupo control su participación, más aún teniendo en cuenta la situación sanitaria en la cual nos encontrábamos cuando tuvieron lugar las mediciones.

ÍNDICE

RESUMEN	I
ABREVIATURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Dolor	1
1.1.1. Definición y conceptos del dolor	1
1.1.2. Clasificación	2
1.1.3. Transmisión, procesamiento y modulación del dolor	4
1.2. Fibromialgia	17
1.2.1. Definición de fibromialgia	17
1.2.2. Historia de la fibromialgia	17
1.2.3. Diagnóstico de fibromialgia	20
1.2.4. Epidemiología de la fibromialgia	23
1.2.5. Etiología de la fibromialgia	23
1.2.6. Alteraciones neurofisiológicas implicadas en el dolor de la fibromialgia	24
1.2.7. Cambios neuroanatómicos en pacientes con fibromialgia	27
1.2.8. Variables psicológicas que influyen en el dolor en pacientes con fibromialgia	28
1.3. Esquema corporal y reconocimiento de la lateralidad	30
1.3.1. Concepto y bases fisiológicas	30
1.3.2. Alteraciones del esquema corporal y dolor crónico	31
1.3.3. Procedimiento de la tarea de reconocimiento de la lateralidad	32
1.3.4. Medidas de estudio en el reconocimiento de la lateralidad	33
1.3.5. Variables asociadas a los pacientes en la tarea de discriminación de la lateralidad	34
1.3.6. Reconocimiento de la lateralidad y dolor	35
1.3.7. Reconocimiento de la lateralidad como herramienta diagnóstica	36
1.3.8. Reconocimiento de la lateralidad como herramienta terapéutica	36
1.3.9. Alteraciones en el esquema corporal y reconocimiento de la lateralidad en la fibromialgia	38
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO	43
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	47
4. MATERIAL Y MÉTODOS	51
4.1. Diseño del estudio	51
4.2. Participantes	51
4.3. Medidas de autorregistro	52
4.3.1. Escala Numérica de Calificación del Dolor	53
4.3.2. Versión española del <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i> (FIQ)	53
4.4. Variables de medición cuantitativas	54
4.4.1. Reconocimiento de la lateralidad	54
4.4.2. Umbral de dolor a la presión	55
4.4.3. Modulación condicionada del dolor	55
4.5. Variables de medición cualitativas	56
4.5.1. Sensaciones evocadas durante la tarea de reconocimiento de lateralidad	56

4.6. Variables psicológicas.....	56
4.6.1. Ansiedad	57
4.6.2. Depresión	57
4.6.3. Catastrofismo ante el dolor	57
4.6.4. Miedo al movimiento	58
4.7. Análisis de resultados	58
5. RESULTADOS.....	65
5.1. Resultados Estudio I.....	65
5.1.1. Estado clínico inicial de los pacientes con FM	65
5.1.2. Reconocimiento de la lateralidad	65
5.1.3. Umbral de dolor a la presión	67
5.1.4. Modulación condicionada del dolor	67
5.1.6. Sensaciones evocadas durante la tarea de reconocimiento de lateralidad	67
5.1.7. Análisis de correlación.....	68
5.2. Resultados Estudio II	69
5.2.1. Estado clínico inicial de los pacientes con FM	69
5.2.2. Reconocimiento de la lateralidad	70
5.2.3. Síntomas de ansiedad.....	71
5.2.4. Síntomas de depresión	72
5.2.5. Cogniciones acerca del catastrofismo ante el dolor	72
5.2.6. Cogniciones acerca del miedo al movimiento.....	72
5.2.7. Análisis de correlación.....	73
6. DISCUSIÓN.....	77
6.1. Características de la muestra	77
6.1.1. Sociodemográficas	77
6.1.2. Estado clínico.....	77
6.1.3. Variables somatosensoriales	78
6.1.4. Variables psicológicas.....	79
6.1.5. Variables de la tarea de reconocimiento de lateralidad	80
6.2. Reconocimiento de la lateralidad y dolor en el síndrome de fibromialgia.	82
6.2.1. Correlación con las variables somatosensoriales	84
6.2.2. Correlación con variables psicológicas	85
6.2.3. Sensaciones extrañas durante la tarea.....	86
6.3. Reconocimiento de la lateralidad y dolor en otras poblaciones que sufren dolor crónico.....	87
6.3.1. Deterioro del reconocimiento de lateralidad en otras poblaciones de dolor crónico.....	87
6.3.2. Correlación de la tarea de reconocimiento de lateralidad con otras variables de medición en otras poblaciones de dolor crónico	88
6.4. Implicaciones neurofisiológicas del reconocimiento de la lateralidad y el síndrome de fibromialgia	89
6.5. Aplicaciones para la práctica clínica.....	91
6.6. Limitaciones	93
6.7. Futuras líneas de investigación.....	94
7. CONCLUSIONES.....	99

8. BIBLIOGRAFÍA.....	103
9. ANEXOS.....	119
9.1. Anexo 1: Hoja de información al paciente/participante	119
9.2. Anexo 2: Consentimiento informado	121
9.3. Anexo 3: Autorización de la Asociación de Fibromialgia y SFC de la comunidad de Madrid	123
9.4. Anexo 4: Aprobación del Comité de ética de la Universidad Rey Juan Carlos.....	125
9.5. Anexo 5: Escala numérica para la calificación del dolor (NPRS).....	127
9.6. Anexo 6: Versión española del FIQ.....	129
9.7. Anexo 7: Aplicación <i>Recognise</i>® (Neuro-orthopaedic Institute, Adelaide, Australia).....	131
9.8. Anexo 8: Algómetro digital (Modelo FXD 10, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA).....	133
9.9. Anexo 9: Cold pressor	135
9.10. Anexo 10: Subescala de ansiedad del cuestionario HADS.....	137
9.11. Anexo 11: Cuestionario de Depresión de Beck (BDI-II).....	139
9.12. Anexo 12: Escala de catastrofización del dolor o Pain Catastrophizing Scale (PCS)	143
9.13. Anexo 13: Cuestionario adaptado a la población española del Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-11).....	145
9.14. Anexo 14: Artículo original del Estudio I.....	147
9.15. Anexo 15: Artículo original del Estudio II	159

RESUMEN

Introducción: La fibromialgia (FM) o síndrome de fibromialgia supone un trastorno multidimensional complejo que tiene al dolor como síntoma principal asociado con otros síntomas físicos, psicológicos y cognitivos de importancia similar como son la fatiga, el sueño no reparador, la rigidez, la depresión, la ansiedad o disfunciones cognitivas. El diagnóstico de la FM es exclusivamente clínico ya que su etiología sigue siendo desconocida. El cuadro clínico de FM es heterogéneo en la población, incluso en una misma persona los síntomas pueden fluctuar diariamente. En la Comunidad de Madrid el porcentaje de personas afectas de FM según estudios poblacionales alcanza el 5%, siendo en su mayoría mujeres con edades comprendidas entre 46 y 60 años. Se han hecho numerosas investigaciones que ponen de manifiesto que las personas con FM presentan alteraciones en los mecanismos responsables de la transmisión, procesamiento y modulación del dolor. También se han encontrado hallazgos que ponen de manifiesto cambios estructurales en la anatomía del sistema nervioso central de estos pacientes posiblemente generados por un efecto de neuroplasticidad maladaptativa de los pacientes con FM que sufren dolor crónico. Además, los factores emocionales (como los síntomas de ansiedad y depresión) y cognitivos (como las distorsiones cognitivas acerca del catastrofismo ante el dolor o el miedo al movimiento) pueden influir en la experiencia dolorosa de los pacientes con FM. Por otro lado, los avances en neurociencias han permitido elaborar diferentes herramientas de uso clínico e investigador en el abordaje del dolor crónico. La tarea de reconocimiento de lateralidad de partes del cuerpo humano es una tarea cognitiva que requiere la activación de diferentes áreas cerebrales, algunas de ellas implicadas en los complejos mecanismos del dolor. Se considera una herramienta de valoración del esquema corporal y se sugiere que cuando esta capacidad está alterada, es indicativo de disrupciones en la representación cortical. La literatura científica previa es escasa en cuanto a publicaciones que hayan investigado la tarea de reconocimiento de lateralidad en pacientes con FM. Además, según nuestro conocimiento, no existen trabajos previos que hayan relacionado variables somatosensoriales del dolor y aspectos psicológicos de los pacientes con FM con la tarea de reconocimiento de lateralidad.

Objetivos: (1) Comparar los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de lateralidad entre los pacientes con fibromialgia y las personas sanas. (2) Estudiar la relación entre el reconocimiento de la lateralidad de diferentes partes del cuerpo humano

y variables de medición relacionadas con el dolor en pacientes con fibromialgia. (3) Estudiar la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y las variables psicológicas que presentan los pacientes con fibromialgia.

Métodos: Para estudiar la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y el dolor en los pacientes con FM se llevaron a cabo dos estudios observacionales.

En el **Estudio I** participaron un total de 60 mujeres, 30 de ellas mujeres diagnosticadas de FM y 30 de ellas mujeres sanas que no presentaban ningún tipo de dolor. Para evaluar el estado clínico inicial se recogieron datos de los cuestionarios autoadministrados de la escala numérica de calificación del dolor (NPRS) para medir la intensidad de dolor actual y de la versión española del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) para evaluar el impacto a nivel funcional de la enfermedad en los pacientes con FM. Se evaluaron también variables somatosensoriales relacionadas con el dolor incluyendo el umbral de dolor a la presión (UDP) y la modulación condicionada del dolor (MCD) de todas las participantes. Los sujetos de estudio debían de realizar la tarea de reconocimiento de lateralidad de manos y de pies. Para ello se utilizó la aplicación *Recognise*® (Neuro-orthopaedic Institute, Adelaide, Australia). Se realizaron diferentes rondas en las cuales se mostraban durante 10 segundos 20 y 50 imágenes de manos y rondas de 20 y de 50 imágenes de pies. Cuando terminaron de realizar la tarea de reconocimiento de lateralidad se les preguntó a los participantes si habían sentido algún tipo de sensación dolorosa o extraña durante el procedimiento. Los datos recogidos fueron introducidos y analizados mediante el paquete estadístico SPSS (versión 25.00, IBM Chicago, IL, EE. UU.). Se evaluaron las diferencias entre grupos y también se realizó un análisis estadístico secundario de correlación entre las variables de estudio.

En el **Estudio II** participaron un total de 34 mujeres, de las cuales 17 eran mujeres diagnosticadas de FM y 17 mujeres sanas que no presentaban sintomatología dolorosa. Se evaluó el estado clínico inicial (intensidad de dolor y discapacidad) mediante los cuestionarios autoadministrados de la NPRS y la versión española del FIQ. Se evaluaron también diferentes aspectos psicológicos de todos los participantes mediante cuestionarios autoadministrados. Para evaluar los síntomas de ansiedad se utilizó la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en concreto con la subescala de ansiedad de este cuestionario. Los síntomas de depresión se evaluaron con la versión española validada del Inventario de Depresión de Beck-Segunda Edición (BDI-II). Las

cogniciones catastrofistas ante el dolor se evaluaron con la versión validada en español de la *Pain Catastrophizing Scale* (PCS). Para evaluar las cogniciones acerca del miedo al movimiento se utilizó la versión en castellano de la Escala Tampa de Kinesiofobia (TSK-11). Los participantes realizaron la tarea de reconocimiento de lateralidad de manos y de pies utilizando la aplicación *Recognise*® (Neuro-orthopaedic Institute, Adelaide, Australia). Se realizaron diferentes rondas en las cuales se mostraban durante 10 segundos 20 y 50 imágenes de manos y rondas de 20 y de 50 imágenes de pies. Los datos recogidos fueron introducidos y analizados mediante el paquete estadístico SPSS (versión 25.00, IBM Chicago, IL, EE. UU.). Se evaluaron las diferencias entre grupos y también se realizó un análisis estadístico secundario de correlación entre las variables de estudio.

Resultados: Estudio I: El principal hallazgo de este trabajo ha sido que los pacientes con FM realizaron peor la tarea de reconocimiento de lateralidad en comparación con los sujetos sanos, mostrando diferencias estadísticamente significativas. Esta diferencia se encontró en todas las rondas realizadas, tanto en las rondas de 20 y 50 imágenes de manos como en las de 20 y 50 imágenes de pies. Otro hallazgo relevante de este estudio fue que el análisis de correlación encontró una relación fuerte entre la variable somatosensorial de la MCD y la tarea de reconocimiento de lateralidad (relación entre el % de aciertos cuando se muestran 50 imágenes de manos y la MCD). Por último, ningún participante de este estudio sintió ningún tipo de sensación dolorosa mientras estaba realizando la tarea de reconocimiento de lateralidad.

Estudio II: Los hallazgos más relevantes de esta investigación fueron que los pacientes con FM obtuvieron peores resultados en la tarea de reconocimiento de lateralidad en comparación con los sujetos sanos. En este caso, los participantes con FM mostraron solo diferencias estadísticamente significativas en las tareas en las cuales debían discriminar 20 y 50 imágenes de manos (mostraron un aumento en el tiempo de reacción significativamente mayor que el grupo control). El otro hallazgo más relevante de este estudio fue que el análisis de correlación no encontró asociaciones estadísticamente significativas entre las variables psicológicas (ansiedad, depresión, catastrofismo ante el dolor y miedo al movimiento) y la tarea de reconocimiento de lateralidad.

Conclusiones: los resultados de la presente Tesis Doctoral aportan evidencia sobre la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y el dolor en los pacientes con FM. Los pacientes con FM realizan peor la tarea de reconocimiento de lateralidad de

partes del cuerpo que las personas sanas. En los pacientes con FM existe una correlación fuerte entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y la capacidad para modular el dolor. Se sugiere que los resultados obtenidos en esta tarea cognitiva dependen del buen funcionamiento de los sistemas inhibitorios del dolor. El proceso de imaginación motora implícita que deben realizar los pacientes con FM para discriminar la lateralidad de imágenes corporales no evoca ningún tipo de sensación dolorosa que pudiera influir en los resultados de la tarea. La discriminación de regiones corporales con mayor representación en el homúnculo sensitivo de la corteza somatosensitiva primaria como la mano puede resultar más costoso para pacientes con FM que regiones corporales con menor representación cortical como es el pie.

No existe correlación entre los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de lateralidad y los aspectos psicológicos que presentan los pacientes con FM. Creemos que se debe a la naturaleza implícita de la tarea ya que los pacientes no son conscientes de que están realizando de manera involuntaria un procedimiento de imaginación motora.

La presente tesis doctoral comienza con una introducción sobre aspectos generales del dolor (definiciones, clasificación y vías nerviosas por las cuáles se transmite, procesa y modula el dolor tanto en situaciones de dolor agudo como de dolor crónico).

Posteriormente se presenta de forma detallada las características del síndrome de fibromialgia (definiciones, evolución histórica del término, criterios diagnósticos, epidemiología, etiología, alteraciones en el procesamiento del dolor e influencia de los factores psicológicos en los pacientes con fibromialgia). A continuación, se expone un capítulo en el cual se define el esquema corporal y se describen en profundidad diferentes aspectos de la tarea de reconocimiento de lateralidad. Para finalizar el primer apartado, se exponen las alteraciones en el esquema corporal que muestran los pacientes con fibromialgia y la necesidad de realizar estudios que utilicen la tarea de reconocimiento de lateralidad para profundizar en el conocimiento actual.

Tras la introducción, se presentan los objetivos e hipótesis planteadas de la presente investigación. Posteriormente, se muestra de manera detallada la metodología empleada en cada uno de los estudios originales y los resultados obtenidos. En el siguiente apartado, se discuten los resultados de la presente tesis doctoral con los de la literatura científica previa, tanto con estudios similares realizados en pacientes con fibromialgia, como con investigaciones previas de otras poblaciones que sufren dolor crónico. Para finalizar la tesis doctoral se incluye un apartado de conclusiones.

ABREVIATURAS

5-HIAA	Ácido 5-Hidroxindolacético
5-HT	5-Hidroxitriptófano
5-HTRP	Receptor 5-Hidroxitriptófano
AFINSYFACRO	Asociación de fibromialgia y síndrome de fatiga crónica
AMPA	Receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4- isoxazolpropiónico
BDI-II	Inventario de Depresión de Beck-Segunda Edición
CAM	Comunidad autónoma de Madrid
CAR	Colegio Americano de Reumatología
CCA	Corteza cingulada anterior
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
CPF	Corteza prefrontal
CPFdl	Corteza prefrontal dorsolateral
CPFm	Corteza prefrontal medial
DNIC	Control difuso inhibitorio del dolor
FIQ	Fibromyalgia impact questionnaire
FM	Fibromialgia
GABA	Ácido gamma amino butírico
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión
ICC	Coefficiente de correlación intraclase
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
LC	Locus coeruleus
MCD	Modulación condicionada del dolor
MHPG	Metoxi 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol
MVR	Médula ventral rostromedial
NC	Núcleo cuneiforme
NDR	Núcleo dorsal del rafe
NMDA	Receptor de N-metil-D-aspartato
NMR	Núcleo magno del rafe
NPGC	Núcleo paragigantocelular reticular dorsal
NPRS	Escala numérica de calificación del dolor
OMS	Organización Mundial de la Salud

PET	Tomografía de emisión de positrones
PCS	Pain Catastrophizing Scale
RMf	Resonancia magnética funcional
S1	Área somatosensitiva primaria o corteza somatosensorial primaria
S2	Área somatosensitiva secundaria o corteza somatosensorial secundaria
SDRC	Síndrome de dolor regional complejo
SFC	Síndrome de fatiga crónica
SGPA	Sustancia gris periacueductal
SNC	Sistema nervioso central
SPSS	Paquete estadístico para ciencias sociales
TSK-11	Escala Tampa de Kinesiofobia
UDP	Umbral de dolor a la presión
VMPo	Porción posterior del núcleo ventral medial
VPL	Núcleo ventral posterolateral
VPM	Núcleo ventral posteriomedial
WPI	Índice de dolor generalizado

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diferencias entre dolor agudo y dolor crónico.....	2
Tabla 2: Cuestionarios específicos para la valoración de los síntomas de los pacientes con fibromialgia	22
Tabla 3: Descripción de la metodología empleada en los estudios	61
Tabla 4: Estadísticos descriptivos de variables demográficas del Estudio I	65
Tabla 5: Comparación entre grupos de la tarea de reconocimiento de lateralidad del Estudio I	66
Tabla 6: Diferencias entre grupos de las variables somatosensoriales	67
Tabla 7: Coeficientes de correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y variables psicofisiológicas	69
Tabla 8: Estadísticos descriptivos de variables demográficas del Estudio II	70
Tabla 9: Comparación entre grupos de la tarea de reconocimiento de lateralidad del Estudio II	71
Tabla 10: Comparación entre grupos de las variables psicológicas	73
Tabla 11: Coeficientes de correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y variables psicológicas	74
Tabla 12: Comparativa entre la metodología empleada y resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral y la investigación de Martínez et al, 2019.....	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tracto espinotalámico anterolateral	9
Figura 2: Tracto trigeminotalámico	10
Figura 3: Relaciones tálamo-corteza cerebral	12
Figura 4: Relaciones tracto espinotalámico-sistema límbico.....	13
Figura 5: Sistema modulador descendente	16
Figura 6: Diagrama de flujo de los participantes	52

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Dolor

1.1.1. Definición y conceptos del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain –IASP–*) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial” (Raja et al., 2020). Esta definición corresponde a la revisión realizada en el año 2020 y sigue siendo la definición de referencia de un síntoma tan complejo como es el dolor ya que relaciona aspectos sensitivos, emocionales y cognitivos.

En el concepto actual de dolor se han descrito tres dimensiones que representan las diferentes fuentes de modulación de la experiencia de dolor (sensorial-discriminativa, motivacional-afectiva y cognitiva-evaluativa). De esta forma se abandona la idea de que las experiencias dolorosas se deben únicamente a la nocicepción (que consiste en la transducción, transmisión, modulación y percepción de los estímulos nocivos desde la periferia a la corteza cerebral) para dar lugar a un modelo multidimensional del dolor donde además de la nocicepción también se tienen en cuenta las experiencias previas, las creencias sobre el dolor, las diferentes variables psicológicas o los aspectos familiares y sociales que puedan tener las personas (Melzack, 1999).

Antes de profundizar en otros aspectos del dolor cabe recordar que el dolor en una primera instancia tiene una función biológica sumamente importante que es la de proteger al organismo ante cualquier daño tisular o síntoma de una enfermedad con el objetivo de poner en marcha en la persona que lo está sufriendo estrategias para evitar o escapar de esa sensación con el fin de evitar un mayor daño.

Atendiendo a su duración en el tiempo podemos hablar de diferentes tipos de dolor. Por un lado nos encontramos con el dolor agudo el cual es limitado en el tiempo y sirve para proteger la función biológica advirtiendo del daño en los tejidos (Chapman et al., 2011). En el otro lado, el dolor crónico no protege la función biológica y es parte principal del proceso de una enfermedad. Cuando la duración de los síntomas es mayor de 3 meses se considera dolor crónico, siendo frecuente la asociación de otros síntomas psicológicos como la ansiedad, depresión, catastrofismo, miedo al movimiento o trastornos del sueño (Merskey H & Bogduk N, 1986).

En la Tabla 1 se muestran las diferencias entre el dolor agudo y el dolor crónico

Dolor agudo	Dolor crónico
Puede ser un signo de alerta	Carece de valor biológico
Cede con la remisión del daño	Puede permanecer tras la remisión del daño
Dolor que se experimenta es proporcional a la lesión	No relación clara entre el dolor y la magnitud del daño
Responde a tratamientos de restauración del daño	Puede no responder a tratamientos de restauración del daño
Aparecen respuestas autonómicas	Pocas respuestas autonómicas
Pocas afecciones a nivel vegetativo	Con afecciones a nivel vegetativo
Asociado a la ansiedad	Asociado a la depresión y la ansiedad
Descrito según cualidades sensoriales	Descrito en términos afectivos
Se considera un síntoma	Puede ser considerado una enfermedad

Tabla 1: diferencias entre dolor agudo y dolor crónico. Adaptado de Sociedad Española del Dolor, 2016.

1.1.2. Clasificación

Para el interés del presente trabajo cabe mencionar las diferencias cuando se hace referencia a distintos tipos de dolor. Según la clasificación de la IASP actualizada en el año 2017, el dolor puede clasificarse de la siguiente manera:

(International Association for the Study of Pain (IASP), 2017).

1.1.2.1 Dolor nociceptivo

Dolor que surge del daño real o potencial del tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores. El término se usa para describir el dolor que ocurre con un sistema nervioso somatosensorial que funciona normalmente para contrastar con la función anormal que se observa en el dolor neuropático.

1.1.2.2. Dolor neuropático

Dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. El dolor neuropático es una descripción clínica (y no un diagnóstico) que requiere una lesión demostrable o una enfermedad que satisfaga los criterios diagnósticos neurológicos

establecidos. El término lesión se usa comúnmente cuando las investigaciones diagnósticas (por ejemplo, imágenes, neurofisiología, biopsias, pruebas de laboratorio, etc) revelan una anomalía o cuando hubo un traumatismo evidente. El término enfermedad se usa comúnmente cuando se conoce la causa subyacente de la lesión (por ejemplo, accidente cerebrovascular, vasculitis, diabetes mellitus, anomalía genética, etc).

El término somatosensorial se refiere a la información sobre el cuerpo per se, incluidos los órganos viscerales, en lugar de información sobre el mundo externo (p. ej., visión, oído u olfato). La presencia de síntomas o signos (p. ej., dolor provocado por el tacto) por sí sola no justifica el uso del término neuropático. Algunas entidades patológicas, como la neuralgia del trigémino, se definen actualmente por su presentación clínica más que por pruebas diagnósticas objetivas. Otros diagnósticos, como la neuralgia posherpética, normalmente se basan en la historia. Es común cuando se investiga el dolor neuropático que las pruebas de diagnóstico puedan arrojar datos no concluyentes o incluso inconsistentes. En tales casos, se requiere juicio clínico para reducir la totalidad de los hallazgos en un paciente a un diagnóstico putativo o grupo conciso de diagnósticos.

1.1.2.3. Dolor nociplástico

Dolor que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que provoque la activación de los nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa el dolor. Hay que tener en cuenta que los pacientes pueden tener una combinación de dolor nociceptivo y nociplástico. El término nociplástico es novedoso y aparece por primera vez en la revisión de la IASP realizada en el año 2017. A día de hoy aún genera cierta controversia entre los clínicos.

Esta clasificación ha sido actualizada según los avances en el campo de las neurociencias del dolor. En estudios previos y en estudios posteriores es frecuente encontrar una gran cantidad de literatura científica que no utiliza esta terminología pudiendo causar confusión. Ejemplos de terminología no aceptada por la IASP son “dolor muscular”, “dolor músculo-esquelético” o “dolor somático”. A pesar de ello en la práctica clínica algunos de ellos se utilizan frecuentemente. En el presente trabajo trataremos de utilizar en la medida de lo posible la nueva terminología, aunque resulta inevitable en algunos casos hacer referencia a los términos no incluidos en esta clasificación.

1.1.3. Transmisión, procesamiento y modulación del dolor

La transmisión del dolor es un proceso complejo que involucra a estructuras periféricas y centrales. En este apartado basándonos en las principales obras publicadas acerca del estudio y tratamiento del dolor, se tratará de resumir los procesos neurofisiológicos por los cuales se trasmite, se procesa y se modula el dolor (García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015; McMahon & Koltzenburg, 2007; Sociedad Española del Dolor, 2016).

1.1.3.1. Terminaciones nerviosas libres

En las terminaciones nerviosas libres ubicadas debajo de la piel, vísceras y tejido conectivo se encuentran los nociceptores, receptores encargados de detectar y transducir los estímulos nocivos procedentes del medio ambiente o del interior del organismo. Los nociceptores tienen la capacidad de responder a diferentes tipos de estímulos (siempre que se alcance una intensidad potencialmente nociva) o a diferentes tipos de neurotransmisores que faciliten o reduzcan la transmisión nociceptiva hacia la vía central. Cuentan con diferentes receptores de membrana (canales iónicos, metabotrópicos y enzimas) que permiten transmitir estímulos mecánicos, térmicos o químicos. Cuando los estímulos nocivos activan estos canales, se despolariza la membrana y disparan potenciales de acción que envían información sobre el estímulo doloroso que se percibe como dolor. La respuesta a este suele ser un reflejo de retirada o una respuesta cognitiva superior para evitar este dolor.

Si un estímulo nocivo consigue dañar los tejidos se provocará una reacción inflamatoria que tiene como finalidad reparar el daño tisular. En el desarrollo de este proceso inflamatorio se liberan diferentes mediadores de inflamación, la denominada “sopa inflamatoria”: bradicinina, 5-HT, eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), citoninas (TNF α , interleucinas); se liberan también vasodilatadores desde la terminación nerviosa como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P. Estos mediadores actuarán sobre los tejidos dañados, pero también sobre los nociceptores, teniendo un efecto pronociceptivo que facilita el disparo de potenciales de acción y por tanto la transmisión del estímulo doloroso. Cuando nos encontramos en esta situación hablamos de sensibilización periférica.

La sensibilización periférica de nociceptores activos puede afectar a otros nociceptores silentes y a otras terminaciones sensoriales no especializadas en percibir estímulos dolorosos, lo que clínicamente se traducirá en los fenómenos de alodinia (percepción dolorosa de estímulos que no lo son) e hiperalgesia (estímulos nocivos que se perciben con mayor intensidad). Además, también afecta a nociceptores más alejados de la zona lesionada, expandiendo así el área de hipersensibilidad.

Si la inflamación no se resuelve en un periodo de tiempo breve, aumenta la concentración de calcio intracelular, lo que facilita la síntesis de neurotrofinas que se desplazan por el axón hasta el cuerpo de la neurona primaria localizada en los ganglios dorsales. Allí activan la expresión de proteínas que formarán nuevos receptores y canales localizados tanto en las terminaciones libres como a lo largo del axón y que contribuirán al mantenimiento de la sensibilización periférica (Finnerup et al., 2021; García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015; Ji et al., 2018; Mizumura, 1997; Sociedad Española del Dolor, 2016).

1.1.3.2. Ganglio de la raíz dorsal

En el ganglio de la raíz dorsal de los nervios espinales se encuentran los cuerpos neuronales de los nociceptores. Se trata de neuronas unipolares que cuentan con una porción periférica que transmite aferencias desde las terminaciones nerviosas libres y una porción central que se dirige hacia el asta dorsal de la médula espinal penetrando en las láminas I, II y V. De esta forma, las neurotrofinas sintetizadas en las terminaciones nerviosas además de contribuir en la sensibilización periférica mediante la expresión de nuevos canales y receptores también facilitan la transmisión del estímulo doloroso hacia la médula, donde participan en la sensibilización del asta posterior.

Cabe mencionar también que en el ganglio de la raíz dorsal no solo se encuentran los cuerpos de neuronas nociceptivas, sino que también se encuentran otras neuronas sensoriales y un número mucho mayor de células satélite. En situaciones de transmisión dolorosa mantenida estas neuronas adyacentes a las implicadas en la lesión periférica también se ven reclutadas, comenzando a disparar potenciales de acción y a liberar diferentes neurotransmisores y sustancias proinflamatorias que amplifican la transmisión del impulso doloroso (Ng et al., 2010; Reinhold et al., 2015).

1.1.3.3. Asta dorsal de la médula espinal

La primera sinapsis de la transmisión nociceptiva se realiza fundamentalmente en las láminas I y II para las fibras C y en las láminas I, II_(o), V y X para las fibras A-delta. En esta región se encuentran los cuerpos neuronales de las segundas neuronas, las terminaciones nerviosas descendentes de estructuras superiores e interneuronas. Aquí se producen diferentes sinapsis axo-dentríticas, axo-axónicas y dendro-axónicas dando lugar a complejos mecanismos de transmisión del dolor donde el glutamato es el neurotransmisor principal y adicionalmente intervienen la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Durante la transmisión del dolor agudo el glutamato se une al receptor AMPA, se produce la despolarización de la membrana y se propaga la información nociceptiva hacia centros superiores. En situaciones de dolor crónico y de neuroinflamación existe una alteración en estos mecanismos de transmisión del dolor y tienen lugar diferentes cambios neuroplásticos que mantienen y amplifican la señal dolorosa:

- Si se mantiene la despolarización de la membrana postsináptica, el glutamato se une a los receptores NMDA (que se encontraban bloqueados por magnesio) lo que permite la entrada de más iones sodio y calcio que despolarizan la membrana. El calcio juega un papel fundamental en los fenómenos de plasticidad activando segundos mensajeros que ponen en marcha diferentes vías metabólicas las cuales tienen como resultado la activación permanente de receptores NMDA, la expresión de nuevos receptores y la liberación de mediadores de la inflamación que aumentarán la excitabilidad neuronal. Además, también las interneuronas inhibitorias GABA ven reducidas su actividad y proporción.
- En la membrana presináptica se incrementan las terminaciones de las fibras A-delta en las láminas superficiales (fenómeno de sprouting) y las fibras C sufren procesos de neurodegeneración.
- Las proyecciones dendríticas hacia neuronas de amplio rango dinámico muestran un incremento de excitabilidad y aumenta el tamaño de sus campos receptivos. En consecuencia, responden a estímulos inocuos como si fueran nocivos.
- La microglía y astrocitos del asta dorsal cuya función principal ante estímulos nociceptivos es la de recaptar el glutamato para reducir la transmisión del dolor, en situaciones de dolor crónico también pueden sufrir cambios plásticos sobreexpresando nuevos receptores y liberando sustancias proinflamatorias y

pronociceptivas que interactuarán con otras neuronas del asta dorsal provocando una serie de círculos viciosos que se retroalimentan.

El resultado de todas estas alteraciones es lo que conocemos como fenómeno de sensibilización central. De esta forma el paciente puede experimentar dolor incluso cuando el estímulo nocivo periférico desaparece (Finnerup et al., 2021; Ji et al., 2018; Todd, 2010).

1.1.3.4. Vías ascendentes

El axón de la segunda neurona forma parte de los tractos o vías ascendentes (sustancia blanca medular) que transmiten la información hacia centros supraespinales. El tracto espinotalámico lateral, el cual es el encargado de conducir la información de dolor y temperatura, asciende por el lado contralateral de la médula espinal donde se ha producido su estimulación. Es decir, la información nociceptiva asciende una vez que se ha decusado. Este ascenso se realiza a través de los cordones lateral y ventral de la médula espinal. En su trayecto a través del tronco del encéfalo se comienzan a separar en varios haces de fibras hacia diversos destinos, pudiendo distinguir diversos subsistemas encargados del transporte de diferentes tipos de dolor:

- **Haz neoespinotalámico:** formado principalmente por fibras A-delta. Esta vía es la responsable de la transmisión del dolor agudo. Los axones de estas neuronas llegan al núcleo ventral posterolateral del tálamo (VPL) donde establecen sinapsis con la neurona de tercer orden y de ahí envían proyecciones a las áreas somatosensitivas primaria (S1) secundaria (S2) de la corteza cerebral.
- **Haz paleoespinotalámico:** formado principalmente por fibras tipo C. Esta vía es la responsable de la transmisión del dolor crónico. Puede subdividirse en otros dos subsistemas que se describen a continuación:
 - Haz espinomesencefálico: las proyecciones axonales llegan al mesencéfalo con destino a la sustancia gris periacueductal (SGPA) y a núcleos de la formación reticular mesencefálica como el núcleo dorsal del rafe (NDR) o el núcleo cuneiforme (NC).

- Haz espinoreticular: los axones de estas neuronas que transmiten nocicepción tienen como diana en el tronco encefálico a la formación reticular ponto-bulbar medial involucrando al núcleo paragigantocelular reticular dorsal (NPGC), al núcleo magno del rafe (NMR) y al *locus coeruleus* (LC).

Las vías ascendentes del tracto paleoespinalámico se proyectan hacia las porciones ventrobasal y medial del tálamo y hacia el sistema límbico. Son vías importantes en la regulación del componente afectivo-emocional del dolor y en la activación de sistemas inhibitorios descendentes del dolor.

- **Haz trigeminotalámico**: la información nociceptiva de la región craneofacial es recogida principalmente por el nervio trigémino (V par craneal). El cuerpo neuronal de la neurona aferente primaria se localiza en el ganglio del trigémino (ganglio de Gasser) y los receptores de esta neurona se encuentran en los territorios cutáneos, meníngeos, mucosos, musculares, articulares y en las piezas dentales del macizo craneofacial. Las fibras que recogen la información nociceptiva, entran en el tronco encefálico y descienden hacia el núcleo espinal del trigémino ubicado en el bulbo raquídeo (produciéndose en este núcleo la sinapsis con la segunda neurona del sistema). Las neuronas de segundo orden se decusan en un 90-95% de sus fibras y ascienden de nuevo por el tronco encefálico hasta llegar al tálamo al donde realizan sinapsis con la tercera neurona del sistema en el núcleo ventral posteromedial (VPM). A nivel del tálamo también pueden realizar sinapsis con los núcleos intralaminares. El dolor vivo realiza sinapsis en el núcleo talámico VPM mientras que el dolor difuso en los núcleos intralaminares. Desde aquí, los axones del núcleo VPM emiten proyecciones hasta la corteza S1 y S2 (en concreto a las regiones laterales de estas cortezas donde se encuentra la representación somatotópica de la cabeza). Los axones de los núcleos intralaminares se distribuyen de manera difusa por distintas áreas de la corteza cerebral, llevando la información nociceptiva más allá de las cortezas somatosensitivas.

(Almeida et al., 2004; García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015; Sociedad Española del Dolor, 2016; Wang et al., 2022)

En las siguientes figuras se muestran las vías ascendentes de transmisión del dolor anteriormente descritas.

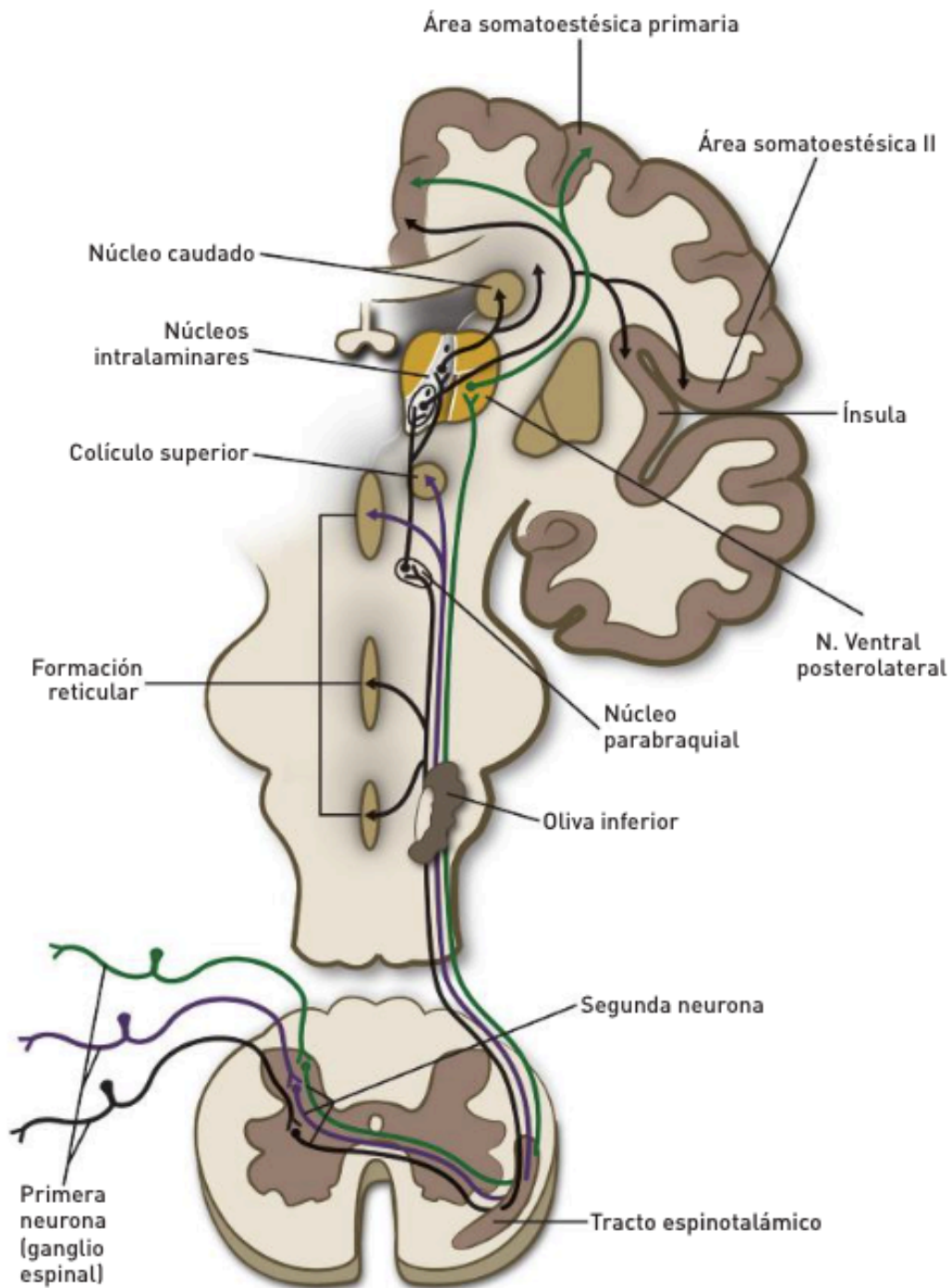


Figura 1: Tracto espinotalámico anterolateral. Se muestra una sección transversal de la médula espinal y una sección frontal del tronco encefálico y de la corteza cerebral. Las fibras del tracto neoespinotalámico se muestran en color verde. Las fibras del tracto espinorreticular en color negro y el tracto espinomesencefálico en color violeta. Extraído de García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015.

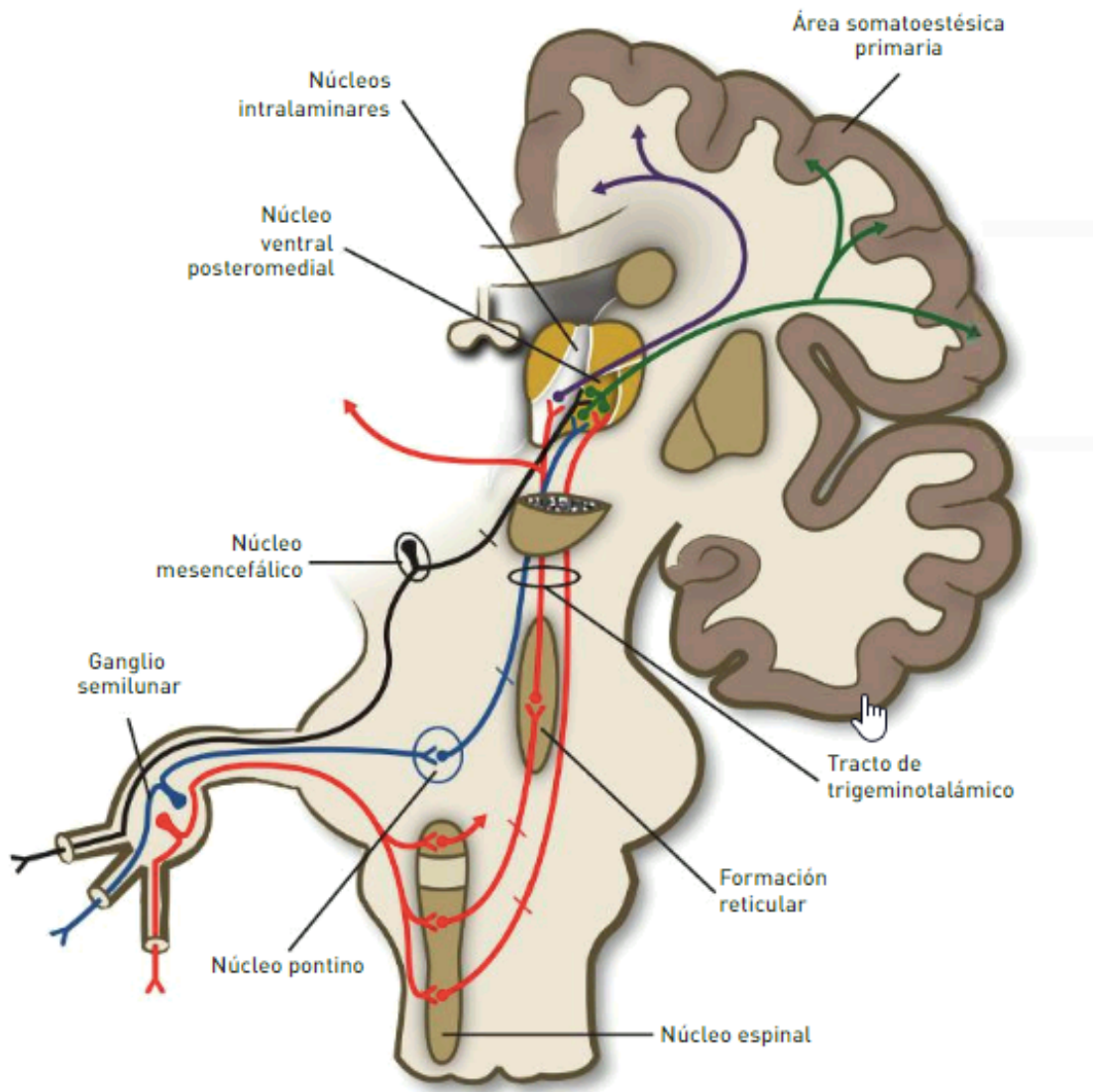


Figura 2: Tracto trigeminotalámico. Se muestra una sección frontal del tronco del encéfalo y del hemisferio cerebral izquierdo. Las fibras que transportan la información nociceptiva se representan en rojo. Las fibras que transportan la sensibilidad táctil fina y discriminativa en azul y las fibras de la sensibilidad propioceptiva en negro. Las fibras que transportan en dolor realizan sinapsis en el núcleo VPM del tálamo. En color verde se representan los axones que llegan hasta las áreas S1 y S2 relacionadas con el dolor craneofacial localizado. En color violeta se representan las fibras que realizan sinapsis en los núcleos intralaminares del tálamo y emiten axones hacia otras áreas cerebrales relacionadas con el dolor craneofacial difuso. Extraído de García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015.

1.1.3.5. Tálamo

El tálamo funciona como una estación integradora y de relevo de la información que pasa a todas las áreas de la corteza cerebral. Anatómica y funcionalmente el tálamo se divide en unos 120 núcleos que elaboran información sensorial. De manera breve a continuación se describen aquellos que están implicados en el procesamiento de la señal nociceptiva.

En el caso del dolor agudo y de la información sensorial-discriminativa es conocido que esta debe de pasar por los núcleos ventral posterolateral (VPL) y ventral posteriomedial (VPM) y de ahí emite sus proyecciones hacia las correspondientes áreas S1 y S2 de la corteza cerebral.

Se sabe también que existen otros núcleos talámicos que guardan relación con la información afectivo-emocional del dolor entre los que cabe destacar los núcleos mediales dorsales y los núcleos intralaminares los cuales emiten proyecciones difusas hacia el núcleo caudado y putamen.

Otra proyección que cabe destacar es la de la porción posterior del núcleo ventral medial (VMpo) que se dirige hacia la corteza de la ínsula participando en las dimensiones sensorial-discriminativa y afectivo-emocional del dolor (Almeida et al., 2004; García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015; Wang et al., 2022).

1.1.3.6. Corteza cerebral

El tálamo establece conexión con la corteza cerebral mediante proyecciones ascendentes y descendentes. La mayoría de las ascendentes alcanzan las áreas correspondientes a las cortezas S1 y S2 las cuáles se encargan de hacer conscientes los aspectos sensoriales-discriminativos de los estímulos nocivos (localización e intensidad). Además, también llegan aferencias hacia la corteza prefrontal (CPF) la cual se encarga de las funciones cognitivas superiores, por lo que durante el procesamiento del dolor jugará un papel fundamental en los componentes afectivo-emocional y cognitivo-conductual.

En la siguiente figura se muestran las conexiones talámicas con la corteza cerebral.

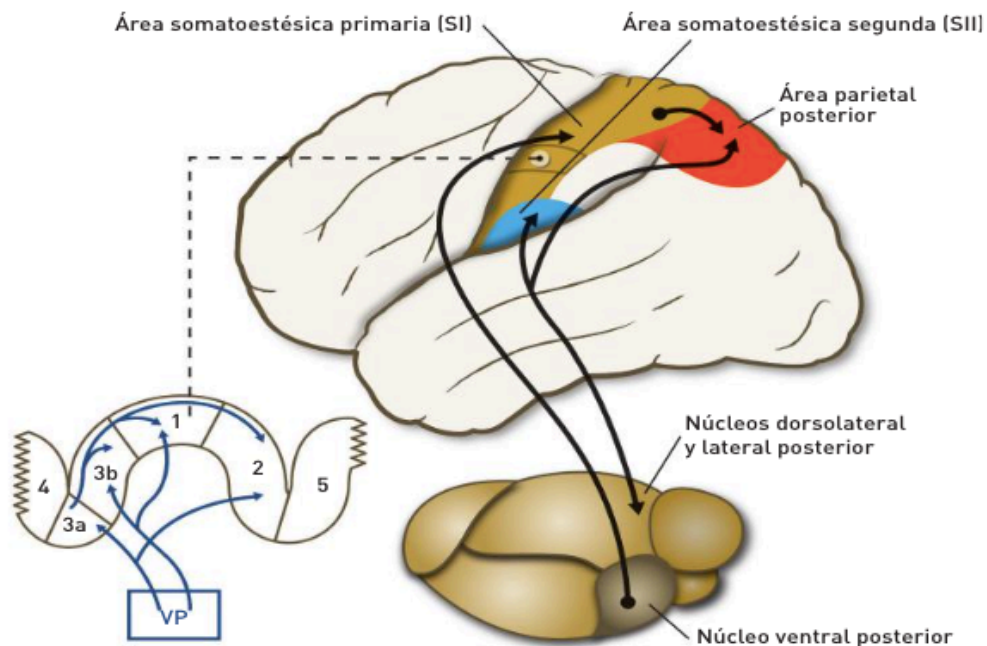


Figura 3: Relaciones tálamo-corteza cerebral. La imagen de la izquierda representa un corte anteroposterior de la corteza somatosensitiva primaria para mostrar la conexión de sus áreas 3-1-2 con las correspondientes aferencias talámicas. Extraído de García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015.

1.1.3.7. Sistema límbico

Cuando los estímulos nociceptivos llegan al sistema límbico generan reacciones emocionales intensas. Algunas de las estructuras anatómicas del sistema límbico que están involucradas en el procesamiento de la información nociceptiva son:

- Hipotálamo: está conectado mediante aferencias y eferencias a otras estructuras del sistema límbico como la corteza cingular, el hipocampo y la amígdala. Se sabe que participa en respuestas emocionales y procesos inhibitorios del dolor a nivel medular.
- Amígdala: tiene importancia en la dimensión afectivo-emocional del dolor. Se cree que el núcleo central amigdalino guarda relación entre dolor crónico y experiencias emocionales desagradables.
- Corteza cingulada anterior (CCA): desempeña un papel importante en los procesos cognitivos como la selección del comportamiento en respuesta a estímulos contradictorios y recuerdos.

- Ínsula: presenta conexiones con las cortezas S1 y S2, con la CPF y con estructuras del sistema límbico como la amígdala y la CCA.

En la siguiente figura se muestra un resumen de las interacciones entre el tracto espinotalámico y el sistema límbico.

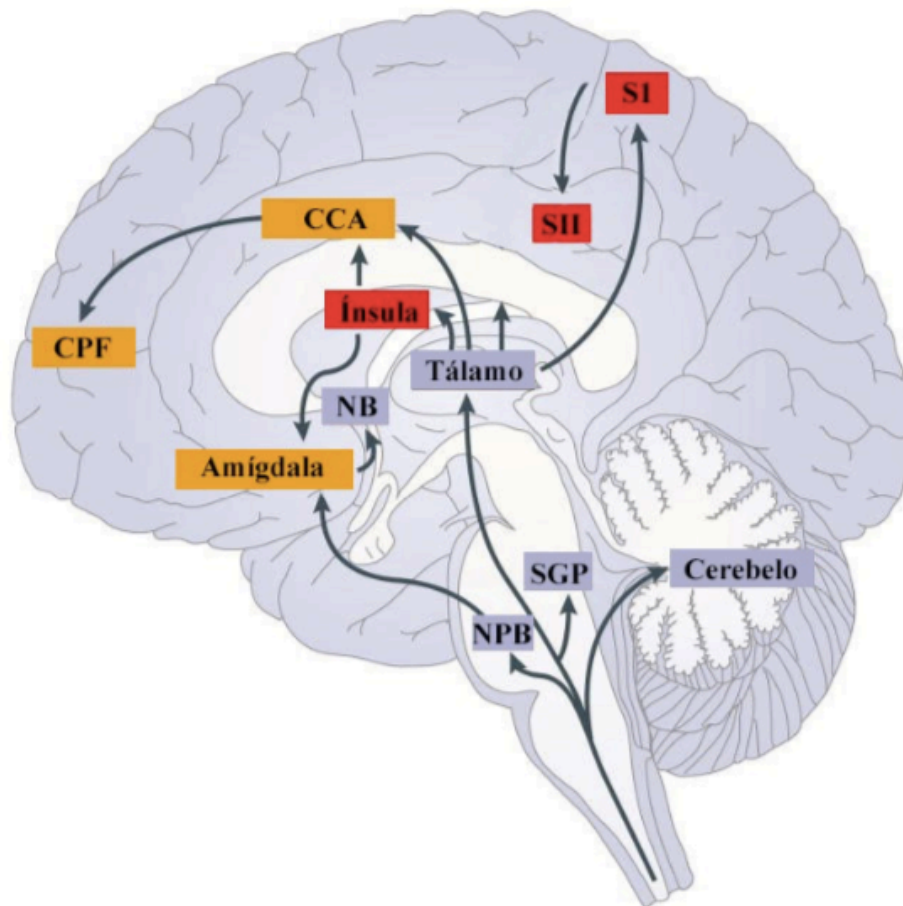


Figura 4: Relaciones tracto espinotalámico-sistema límbico. En la imagen se muestra como la información de dolor asciende desde la médula espinal hasta el tálamo donde se generan proyecciones hacia el sistema lateral (en rojo: cortezas somatosensoriales primarias (SI) y secundarias (SII) y la ínsula) y hacia el sistema medial del dolor (en amarillo: la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza prefrontal (CPF) y la amígdala). En gris, se muestran las regiones comunes a todo el tracto-espino-talámico NB: Núcleos basales; SGP: Sustancia Gris Periacueductal; NPB: Núcleo Parabraquial. Imagen adaptada de Bushnell et al., 2013

1.1.3.8. Vías descendentes

Tras el procesamiento de la información nociceptiva en las estructuras supraespinales anteriormente mencionadas, se produce una respuesta que consiste en la activación de las vías descendentes del dolor cuyo destino es la médula espinal. Se conocen vías descendentes con origen en la corteza cerebral, en el hipotálamo (núcleo paraventricular), la amígdala e importantes núcleos ubicados en el tronco encefálico. Las vías descendentes pueden contribuir a inhibir o a facilitar la transmisión de la información nociceptiva.

Influencias inhibitorias descendentes

La estimulación de la SGPA mediante las diferentes aferencias que le llegan desde otras estructuras hace que estas neuronas pongan en marcha la liberación de diferentes opiodes endógenos y además tienen conexiones con el NMR ubicado en la médula ventral rostromedial (MVR). Las neuronas serotoninérgicas del NMR envían proyecciones a través del fascículo dorsolateral (tracto rafe-espinal) hacia las láminas I, II y V de la médula espinal modulando la señal nociceptiva.

La SGPA, al recibir aferencias desde la corteza frontal, insular y sistema límbico, tiene especial importancia en numerosos factores atencionales y emocionales los cuales pueden producir una disminución del dolor mediante mecanismos de analgesia endógena.

Por otro lado, el sistema noradrenérgico también participa en la inhibición del dolor mediante el LC, un núcleo ubicado en el tronco encefálico que ejerce un efecto inhibitorio sobre las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Ossipov et al., 2010).

Influencias facilitadoras descendentes

Las neuronas de la MVR se diferencian según su función encontrándonos con dos sistemas de actividad opuesta. La estimulación de alta intensidad de la MVR produce analgesia mediante la activación de las denominadas células off mientras que una estimulación de baja intensidad tiene un efecto pronociceptivo al activar las denominadas células on. Asimismo, diferentes estímulos nociceptivos pueden tener consecuencias opuestas (analgesia o aumento del dolor). Estos sistemas funcionan de manera alternante de modo que, si las células on están activadas, las células off están inhibidas.

El sistema opioide endógeno puede actuar sobre las células on inhibiendo su actividad. Cuando se mantiene una estimulación nociceptiva prolongada se produce un aumento de la actividad de las células on, facilitando la transmisión del dolor desde la MVR, pudiendo mantener este estado incluso cuando ha remitido estímulo nocivo inicial. Además, estos mecanismos también se ven influenciados por estados emocionales negativos como la depresión o la ansiedad (Knudsen et al., 2018) y por variables cognitivas como el catastrofismo ante el dolor, el estado atencional o las expectativas (Bushnell et al., 2013).

En la siguiente figura se muestra un resumen del funcionamiento del sistema modulador descendente.

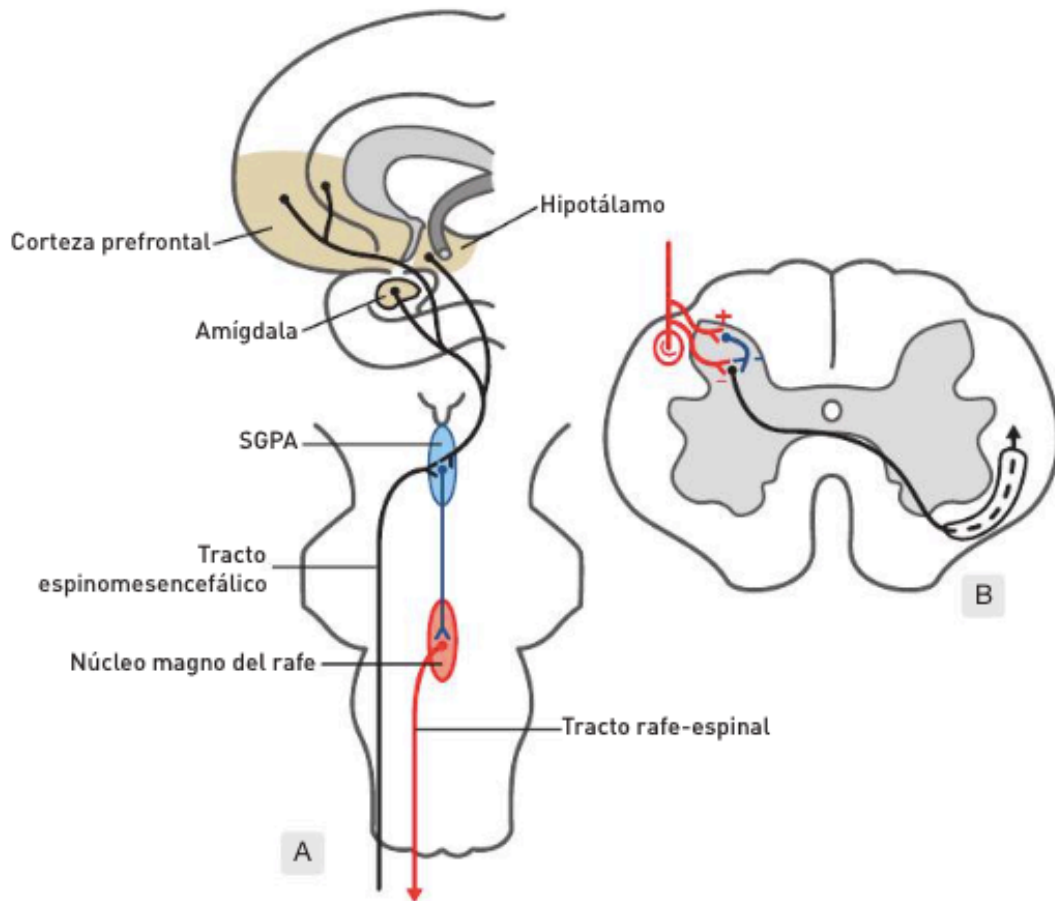


Figura 5: Sistema modulador descendente. En la imagen A se representa un corte frontal del encéfalo y una vista parcial de la cara interna del hemisferio cerebral derecho. Se puede observar la conexión de la SGPA (color azul) con el NMR en la MVR (color rojo). El tracto rafe espinal (fascículo dorsolateral) se dirige hacia la médula espinal. En la imagen B se representa una sección transversal de la médula espinal. Puede observarse como las neuronas serotoninérgicas del rafe espinal llegan a las láminas I y II de la médula espinal, inhibiendo la señal dolorosa. SGPA: sustancia gris periacueductal; NMR: núcleo magno del rafe; MVR: médula ventral rostromedial. Extraído de García-Porrero Juan Antonio & Hurlé Juan Antonio, 2015

1.2. Fibromialgia

1.2.1. Definición de fibromialgia

La fibromialgia (FM) o síndrome de fibromialgia es una enfermedad crónica que se caracteriza por el dolor musculoesquelético generalizado como síntoma principal, asociado con la presencia de puntos sensibles en múltiples ubicaciones (Wolfe et al., 1990). El dolor crónico generalizado se define como dolor durante al menos tres meses en ambos lados del cuerpo, tanto por encima como por debajo de la cintura (Wolfe et al., 1990, 1995). Esta enfermedad se considera como la regulación de un trastorno de etiología desconocida (Sarzi-Puttini et al., 2008) caracterizada por un umbral de dolor reducido a los estímulos dolorosos (hiperalgesia) y una percepción de sensibilidad dolorosa a estímulos que no lo son (alodinia) (Staud & Domingo, 2001).

La FM supone un trastorno multidimensional complejo (Wolfe et al., 2013) que tiene al dolor como síntoma principal asociado con otros síntomas físicos, psicológicos y cognitivos de importancia similar como son la fatiga, el sueño no reparador, la rigidez, la depresión, la ansiedad o disfunciones cognitivas (Silverman et al., 2010).

1.2.2. Historia de la fibromialgia

Para poder comprender la FM como la entendemos a día de hoy es necesario conocer la evolución de este término a lo largo de la historia.

Las primeras descripciones de pacientes afectados, con lo que actualmente se conoce como FM, se publicaron en el siglo XIX (Inanici & Yunus, 2004). En 1815 W. Balfour un cirujano de la Universidad de Edimburgo, fue el primero en mencionar los *puntos sensibles*, tras identificar la existencia de “nódulos secundarios a la inflamación del tejido muscular” (Balfour, 1815). C. Scudamore en 1827 explicó que estos pacientes presentaban “un dolor peculiar, con inflamación, que afectaba a las texturas fibrosas blancas como los tendones, los músculos y articulaciones” (Scudamore, 1827). En 1841, F. Valleix estableció el concepto de “puntos gatillo”: como puntos dolorosos distribuidos en varias partes del cuerpo, que guardan relación con las rutas de diferentes nervios, y consideró al “reumatismo muscular como una forma de neuralgia” (Valleix, 1841). En 1843 el anatomista alemán R. Froriep, realizó un estudio en pacientes afectas de dolor regional. Refirió que estas pacientes presentaban una “dureza muscular palpable y dolorosa a la presión como callos musculares”(Froriep R, 1843) . En 1880, G. Beard,

neurólogo americano, añadió a este cuadro de dolor generalizado otros síntomas como la fatiga o trastornos psicológicos, y consideró que este cuadro era secundario al “estrés diario de la vida moderna”, y lo denominó “*neurastenia*” (Beard, 1880).

W. Gowers en 1904, fue el primero en usar el término “*fibrositis*”, para describir un cuadro de hipersensibilidad muscular en los síndromes regionales dolorosos en los que encontraba nódulos fibrosos (muy dolorosos a la presión) formados por tejido de colágeno y terminaciones nerviosas. Además, dijo que a este cuadro se asociaban la fatiga y las alteraciones del sueño, siendo estos síntomas que estaban siendo agravados por estrés muscular (Gowers, 1904).

Más adelante, diferentes investigaciones destacaron la ausencia de inflamación en este cuadro clínico. J. Halliday, en 1937, consideró a este cuadro de “reumatismo muscular como una manifestación menor de un estado psiconeurótico crónico” y sugirió que se descartara el término fibrositis (Halliday, 1937). E.W. Boland en 1947 apoyó la teoría de Halliday y destacó la asociación de esta patología con la depresión hablando del término de “*reumatismo psicogénico*” (Boland, 1947).

En 1962, Rotés et al. describieron 75 casos de “dorsalgias benignas” que eran más frecuentes en mujeres. Las pacientes referían dolor dorsal interescapular continuo que no se reproducía a la movilización. El autor describió que las pacientes presentaban puntos de mayor dolor a la presión en las apófisis espinosas y la zona de la musculatura paravertebral. La “dorsalgia benigna” junto con la cervicalgia psicósomática y el síndrome cervico-escapulo-torácico, fueron agrupados bajo el nombre de “reumatismo psicógeno”. Este cuadro clínico de dolor se acompañaba de varias sintomatologías psicológicas, que describen los autores como: “personalidad depresiva”, “temple neurótico”, “labilidad emotiva” o “personalidad psiconeurótica”. Se describió que dicho síndrome presentaba un aumento de los síntomas por las “tensiones emocionales” y una mejoría en los periodos de descanso (ROTES-QUEROL et al., 1960).

El primero en utilizar el término fibromialgia fue Hench en 1976, para resaltar la importancia del dolor y la ausencia de signos inflamatorios (Hench, 1976). En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (CAR) organizó una comisión de expertos que tras clasificar y definir el proceso doloroso, publicó los criterios diagnósticos de la FM basados en un examen de puntos dolorosos realizado por especialistas. Se valoraba la

presencia de dolor crónico (más de 3 meses de duración) y generalizado (en al menos 3 de los 4 cuadrantes corporales) junto con 11 o más de 18 puntos dolorosos específicos (Wolfe et al., 1990).

En 1992, en la Declaración de Copenhague, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció la FM como una entidad diagnóstica diferenciada y la clasificó como reumatismo inespecífico de partes blandas, incluyéndose en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10) con el código M79.0 (Quintner, 1992). También fue reconocida en 1994 por la IASP y clasificada dentro del grupo de Síndromes Relativamente Generalizados en su apartado 9 como Síndrome de dolor Miofascial difuso con el código X33.X8a.

Durante este periodo de tiempo, erróneamente se creó la impresión de que la FM era una enfermedad exclusivamente músculo-esquelética. En el año 2003 Giesecke et al. en su estudio emitieron la recomendación de clasificar la FM en 3 subgrupos de pacientes (depresivos, hiperalgésicos y somatizadores) para tratar de homogeneizar los grupos de enfermos con características similares y darles posibles enfoques terapéuticos comunes (Giesecke et al., 2003).

En las últimas décadas ha evolucionado la comprensión clínica de la FM, enfatizando la importancia de otros síntomas más allá del dolor (fatiga, sueño no reparador, trastornos cognitivos, etc). Fue necesario redefinir los criterios para un correcto diagnóstico y en el año 2011 el CAR actualizó los criterios considerando ahora también un índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index) y una escala de gravedad de síntomas (Symptom Severity Score) (Wolfe et al., 2011).

Actualmente la FM ha dejado de considerarse una enfermedad músculo-esquelética periférica y existe cada vez mayor reconocimiento de la sensibilización central del dolor como base neurobiológica subyacente que explicaría la mayoría de los síntomas sistémicos.

1.2.3. Diagnóstico de fibromialgia

El diagnóstico de la FM es exclusivamente clínico ya que su etiología sigue siendo desconocida. El cuadro clínico de FM es heterogéneo en la población, incluso en una misma persona los síntomas pueden fluctuar diariamente (Finan et al., 2011).

Inicialmente con los criterios de 1990 del colegio americano de reumatología (CAR) (Wolfe et al., 1990) se consideró una condición de dolor músculo-esquelético. Estos consistían en:

1. Historia de dolor generalizado de más de 3 meses de duración, de forma continua, en ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura y dolor en el esqueleto axial, raquis cervical o tórax anterior.
2. Dolor a la palpación de al menos 11 de los 18 puntos simétricos siguientes:
 - Occipitales: inserciones de los músculos suboccipitales.
 - Cervicales bajos: en la cara anterior de los espacios intertransversos C5 y C7.
 - Trapecios: punto medio de sus bordes superiores.
 - Supraespinoso: en su inserción.
 - Segunda costilla: lateral a la segunda articulación condrocostal.
 - Epicondileos: 2 cm. de distancia a los epicóndilos laterales del codo.
 - Glúteos: cuadrante superior y externo de las nalgas.
 - Trocantéreos: posterior a los trocánteres mayores.
 - Rodillas: en la bolsa grasa medial, en la interlínea.

El criterio para la palpación digital establece que esta debe ser realizada con una fuerza de $4\text{kg}/\text{cm}^2$ (en el caso de no contar con un instrumento de algometría la observación clínica a tener en cuenta a la hora de ejercer la presión es el cambio de coloración de la uña del dedo del terapeuta). Para que un “punto sensible” pueda ser considerado como positivo en el examen físico, el sujeto debe indicar que la palpación de este fue dolorosa.

En el año 2011 (Wolfe et al., 2010) se actualizaron los criterios del CAR y se publicaron los siguientes:

1. Índice de dolor generalizado (WPI) y escala de severidad de los síntomas (SS Score). Las puntuaciones han de ser $\text{WPI} \geq 7$ y $\text{SS} \geq 5$ o bien $\text{WPI} 3\text{-}6$ y $\text{SS} \geq 9$ para ser considerado diagnóstico de fibromialgia.
2. Los síntomas han de estar presentes, en un nivel similar, durante los últimos tres meses.

3. El enfermo no debe tener otra patología que pueda explicar el dolor.

Según la literatura este método clasifica correctamente al 88,1% de los pacientes diagnosticados por los criterios iniciales de 1990 lo cual resulta de gran interés especialmente en el ámbito de la Atención Primaria. De esta forma los síntomas de FM ya no se interpretan como un fenómeno de todo o nada, sino que pueden expresarse con una severidad variable y con fluctuaciones en su intensidad permitiendo un mejor seguimiento cronológico de estos pacientes (Moyano et al., 2015).

En el año 2016 (Wolfe et al., 2016) el CAR actualizó de nuevo los criterios para el diagnóstico de FM, que son los más recientes:

1. Índice de dolor generalizado (WPI) ≥ 7 y Escala de Severidad de Síntomas Score ≥ 5 o WPI 4-6 y SS ≥ 9 .
2. El dolor generalizado, definido como dolor en al menos 4 de las 5 regiones. El dolor mandibular, torácico y abdominal no se incluye en la definición generalizada del dolor.
3. Los síntomas generalmente han estado presentes durante al menos 3 meses.
4. Un diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos. Un diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes.

La evolución clínica de la enfermedad resulta compleja debido a la diversidad de manifestaciones clínicas de la FM. El cuestionario de impacto de la FM (FIQ) con puntuaciones de 0 a 100 es el método de referencia por su simplicidad permitiendo clasificar la enfermedad en actividad leve, moderada o grave.

En la Tabla 2 se recogen otros cuestionarios para valorar de manera específica los síntomas de la enfermedad de FM:

Dolor	EVA, Brief Pain inventory (BPI), Otras no específicas: SF-36 dolor corporal, FIQ escala dolor
Fatiga	Multidimensional Fatigue inventory, Fatigue impact Scale Otras no específicas: SF-36 Escala vitalidad, FIQ escala fatiga
Depresión	Beck depression inventory (BDI) Hamilton Rating Scale for Depression HADS Depression Otras no específicas: HAMD subescala de Maier, SF-36 componente mental, SF -6 salud mental, FIQ escala depresión
Ansiedad	HADS ansiedad Otras no específicas: FIQ escala de ansiedad, HAMD subescala de ansiedad y somatización
Sueño	MOS Índices de escala del sueño Insomnia severity index Indice de calidad del sueño de Pittsburgh Otras no específicas: FIQ escala de descanso, HAMD subescala de sueño
Rigidez	FIQ escala de rigidez
Función física	SF-36 función física, SF-36 rol físico BPI interferencia
Calidad de vida	SF-36 componentes mental y físico, FIQ puntuación total, EuroQol, 5D función multidimensional
Valoración global del paciente	Escala tipo likert
Hipersensibilidad a la exploración	Nº puntos sensibles Umbral de dolor a la presión
Disfunción cognitiva	Multiple abilities self report questionnaire

Tabla 2: Cuestionarios específicos para la valoración de los síntomas de los pacientes con Fibromialgia. Adaptado de Sociedad Española del Dolor, 2016

1.2.4. Epidemiología de la fibromialgia

La FM normalmente se presenta entre los 30 a 50 años de edad. Se calcula que afecta al 1,78% de la población mundial (Heidari et al., 2017). En Europa se estiman porcentajes variables del 1% en Finlandia, Dinamarca y Suecia; entre el 1,6–2% en Francia; 3% en Canadá; y entre el 2–4% en Alemania (Chen & McKenzie-Brown, 2015). Un estudio del 2016 de la población española reporta una prevalencia del 2,45% (Seoane-Mato et al., 2019). En otro estudio que incluía a 5 países europeos, observaron que en España la prevalencia en hombres era del 1,3% y en mujeres del 3,3% (Branco et al., 2010). Otro estudio más reciente mostró valores diferentes (4,5% en mujeres, 0,3% en hombres) (Gayà et al., 2020). En la Comunidad de Madrid el porcentaje de personas afectas según un estudio alcanza el 5%, siendo mujeres entre 46 y 60 años (Regal Ramos, 2017). Además, la prevalencia de FM es mayor en pacientes que presentan otras afecciones clínicas (15,2% de los pacientes de reumatología/medicina interna, 14,8% de los pacientes con diabetes tipo 2 y 12,9% de los pacientes con síndrome de intestino irritable (Heidari et al., 2017).

Por otro lado, la dificultad diagnóstica basada exclusivamente en la sintomatología, la falta de identificación de mecanismos fisiopatológicos responsables de la enfermedad y el complejo abordaje terapéutico de los pacientes con FM se traduce en un importante gasto sanitario generando costes de aproximados de 5000€ al año por cada paciente en España (Datos en el año 2008 Sicras et al., 2009).

1.2.5. Etiología de la fibromialgia

A día de hoy no se conoce con exactitud un mecanismo fisiopatológico que pueda explicar cómo se desencadena la enfermedad de FM. Sin embargo, existen varios factores que se asocian a un mayor riesgo de padecerla:

- El género: la mayoría de la población afectada son mujeres (21:1) (Seoane-Mato et al., 2019).
- La agregación familiar: el riesgo de padecer la FM es de 8,5 veces superior entre los familiares de primer grado afectados de FM (Arnold et al., 2004).

- La presencia de otros síndromes de dolor crónico: la cefalea y el dolor raquídeo están entre los más observados junto con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas que también pueden favorecer el proceso de FM (Heidari et al., 2017).
- La presencia de estrés psicosocial significativo es otro de los factores detectados como desencadenante o agravante de los síntomas de la FM. Una revisión sistemática reciente sugiere que existe una asociación entre eventos traumáticos de la vida y el desarrollo de FM (Yavne et al., 2018). Esto incluye a eventos físicos (una cirugía o una lesión traumática) y a eventos psicológicos (un abuso sexual o negligencia emocional). Adicionalmente en otro estudio ponen de manifiesto que los eventos traumáticos y el estrés crónico pueden desencadenar cambios epigenéticos en genes asociados a la reparación de ADN lo cual puede aumentar hasta en un 50% el riesgo de desarrollar FM (D'Agnelli et al., 2019).

1.2.6. Alteraciones neurofisiológicas implicadas en el dolor de la fibromialgia

El síntoma principal de la FM es el dolor. Los pacientes con FM detectan con normalidad estímulos mecánicos, térmicos y eléctricos pero el punto en el cuál estos estímulos provocan dolor está disminuido. Se han hecho numerosas investigaciones que ponen de manifiesto que las personas con FM presentan alteraciones en los mecanismos responsables de la transmisión, procesamiento y modulación del dolor. A continuación, se detalla la evidencia científica conocida sobre estas disfunciones en los pacientes con FM.

1.2.6.1. Implicaciones a nivel periférico

A nivel periférico se han encontrado hallazgos de que las fibras tipo C y A-delta sufren alteraciones en el funcionamiento y en su histología. Presentan actividad espontánea, signos de sensibilización periférica y tiempos de latencia anómalos tras la estimulación. También se ha observado mediante análisis histopatológico que hasta un 50% de los pacientes evaluados presentaban una disminución de este tipo de fibras a nivel cutáneo lo que es característico de una neuropatía de fibras finas (Serra et al., 2014).

1.2.6.2. Implicaciones a nivel central

Mediante diversas exploraciones neurofisiológicas se han registrado fenómenos que evidencian un estado de hiperexcitabilidad central del sistema de transmisión del dolor

como son un aumento en la amplitud de los potenciales evocados recogidos tras la estimulación térmica, un descenso en el umbral de reflejo de flexión nociceptiva tras la estimulación eléctrica del nervio sural o alteraciones en la habituación recogida tras aplicar de forma repetida un estímulo térmico doloroso. Estos hechos junto con el incremento de los fenómenos de sumación temporal están implicados en el mantenimiento de la sensibilización a nivel medular (Desmeules et al., 2003).

Estudios de imagen realizados mediante resonancia magnética funcional (RMf) han evidenciado la activación de regiones implicadas en el procesamiento del dolor ante estímulos potencialmente no nocivos, lo que no ocurre en individuos sanos. Estas regiones incluyen a las cortezas S1 y S2, la CCA, el núcleo caudado, el putamen, el cerebelo y el giro frontal medio de los pacientes con FM (Gracely & Ambrose, 2011).

Además, esto también ocurre en situaciones de reposo. Se han realizado investigaciones con RMf en reposo con el objetivo de evaluar la actividad de las regiones del encéfalo sin la presencia de estímulos nociceptivos encontrándose diferencias entre individuos sanos y pacientes con FM. En individuos con FM, existe una predominancia en la activación de la ínsula, las cortezas S1, la corteza motora primaria, el área motora suplementaria y la temporal superior mientras que en individuos sanos se activaron áreas frontoparietales y visuales. Los autores sugieren que esta reorganización funcional en la activación de estos centros es causada por el dolor (Kaplan et al., 2019).

También se han realizado estudios bioquímicos en situaciones basales de reposo y se ha encontrado que en pacientes con FM existe una elevación en el líquido cefalorraquídeo de la sustancia P, el factor de crecimiento neuronal y el glutamato (las cuales son sustancias que aumentan la excitabilidad neuronal). Otras investigaciones mediante resonancia espectroscópica han encontrado un aumento de la concentración de glutamato en la ínsula, la amígdala y la corteza cingulada (Valdés et al., 2010).

En otro estudio trataron de conseguir identificar una “firma del dolor” específica de los pacientes con FM. Para ello utilizaron estímulos multisensoriales mientras se realizaba la RMf encontrando que en los pacientes con FM se activaban en menor medida las áreas visuales y auditivas primarias y secundarias, la corteza prefrontal lateral, el diencéfalo, y el mesencéfalo en comparación con individuos sanos. También se observó una mayor

activación en las regiones de la corteza heteromodales y autorreferenciales. Esta prueba consiguió identificar correctamente a pacientes con FM respecto de individuos sanos, mostrando una especificidad del 94% y una sensibilidad del 84% (López-Solà et al., 2017)

1.2.6.3. Implicaciones en la modulación del dolor

La dificultad para modular y revertir estos procesos de transmisión dolorosa provoca un agotamiento en los mecanismos inhibitorios que participan en el control del dolor de los pacientes que sufren FM.

La disfunción de las respuestas inhibitorias descendentes se ha correlacionado a la disminución de sustancias como la metaencefalina Arg-Phe, MHPG (metabolito de la noradrenalina) y precursores 5-HTRP y 5HIAA en el líquido cefalorraquídeo; así como una reducción de gamma-hidroxibutirato en la ínsula de pacientes con FM. Se ha observado también una disminución de la actividad dopaminérgica presináptica basal en algunas áreas cerebrales, con falta de respuesta en los ganglios basales ante una estimulación dolorosa (Sociedad Española del Dolor, 2016).

Otro hallazgo que pone en evidencia la disfunción de los mecanismos inhibitorios es la disminución de receptores opiodes en áreas encargadas de la modulación del dolor (Harris et al., 2007).

Estudios clínicos con pacientes han encontrado evidencias de alteraciones en el control difuso inhibitorio del dolor (DNIC, *Diffuse noxious inhibitory controls*), el cual se pone en marcha cuando se aplica un estímulo nociceptivo puntual intenso (por ejemplo, estimulación eléctrica en el pie) y simultáneamente se proporciona otro estímulo nociceptivo tónico en una zona diferente del cuerpo (por ejemplo, presión en el hombro). La respuesta fisiológica esperada en condiciones normales sería la disminución de la sensación dolorosa debido a que las fibras que transmiten el dolor tónico bloquearían la transmisión del otro estímulo puntual a nivel espinal. Sin embargo, en pacientes con FM esto no sucede (Staud et al., 2003).

Se han observado otras alteraciones en la modulación del dolor en estudios donde se realizaron series descendentes de estimulación nociceptiva, y donde se esperaría una

disminución progresiva de la intensidad percibida de dolor. Sin embargo, en las personas con FM no se produjo ese efecto (Julien et al., 2005).

Además, en el año 2018 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis sobre estudios que investigaban el funcionamiento de los sistemas inhibitorios descendentes del dolor en pacientes con FM mediante diferentes paradigmas de modulación condicionada del dolor encontrando hallazgos de alteraciones significativas de los mecanismos inhibitorios de los pacientes con FM (O'Brien et al., 2018).

En resumen, las diferentes alteraciones provocan un desequilibrio entre excitación-inhibición del dolor a favor de la facilitación de la transmisión nociceptiva lo que se traduce en un estado de sensibilización central.

1.2.7. Cambios neuroanatómicos en pacientes con fibromialgia

Además de las disfunciones en la transmisión, el procesamiento y la modulación del dolor en pacientes con FM, se han estudiado también los cambios estructurales en la anatomía del sistema nervioso central de estos pacientes.

Diversos estudios de imagen de resonancia magnética, mediante el uso de la metodología de morfometría basada en el vóxel, realizados en áreas corticales y subcorticales han confirmado que existe una disminución del volumen de sustancia gris y del grosor del tálamo, el hipocampo, la amígdala y de las CCA, insular, somatosensorial y prefrontal (Burgmer et al., 2009; Jensen et al., 2013; Kuchinad et al., 2007; Lutz et al., 2008; Robinson et al., 2011).

Existe controversia de si estos hallazgos suponen una neurodegeneración de la sustancia gris de los pacientes con FM. Un estudio combinó múltiples enfoques de imágenes para evaluar las contribuciones de la densidad neuronal y el contenido de agua en áreas que diferían en volumen de sustancia gris entre personas con FM y grupos sanos. Encontraron que en estas áreas de pacientes con FM existe un menor contenido de agua, pero la densidad neuronal no difirió (medido con la concentración de receptores GABA_A) sugiriendo ausencia de neurodegeneración cuando existe una disminución de la sustancia gris. Por el contrario, cuando existe un aumento de la sustancia gris, también encontraron un aumento en la concentración del receptor de GABA_A lo cual es indicativo de procesos de plasticidad neuronal. (Pomares et al., 2017).

En el estudio de **Kim et al.** se encontraron alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca del cuerpo calloso de pacientes con fibromialgia las cuales además estaban asociadas a una mayor intensidad de dolor (D. J. Kim et al., 2014).

1.2.8. Variables psicológicas que influyen en el dolor en pacientes con fibromialgia

De acuerdo al modelo de la neuromatriz del dolor propuesto por Melzack (Melzack, 1999), el dolor no solamente debe entenderse desde una perspectiva sensorial-discriminativa, sino que deben incluirse los aspectos afectivos-emocionales y cognitivos-conductuales los cuáles pueden influir en la experiencia dolorosa. A continuación, se describen los factores emocionales de (ansiedad y depresión) así como los factores cognitivos de catastrofismo ante el dolor y de miedo al movimiento. Todos ellos han sido estudiados previamente en pacientes que sufren FM.

1.2.8.1. Factores emocionales (síntomas de ansiedad y depresión)

Los síntomas de ansiedad son el resultado del miedo que sentimos ante situaciones estresantes o situaciones que suponen un peligro potencial o real (Crocq, 2015; Dean, 2016). Los síntomas depresivos pueden afectar el estado general de salud y pueden reflejarse en un estado de ánimo bajo, fatiga o trastornos del sueño (Cui, 2015). La ansiedad y la depresión pueden ser un factor de riesgo y de perpetuación de padecer FM e influye negativamente en las actividades de la vida diaria de los pacientes (Bernik et al., 2013).

1.2.8.2. Factores cognitivos (cogniciones catastrofistas ante el dolor y de miedo al movimiento)

Las cogniciones sobre valoraciones negativas magnificadas del dolor que ocurren en respuesta a experiencias de dolor actuales o anticipadas se conocen como catastrofismo ante el dolor (Sullivan et al., 1995). Se considera una distorsión cognitiva que en investigaciones previas se ha correlacionado con un aumento en la intensidad del dolor percibido y la discapacidad (Quartana et al., 2009). De esta forma, los síntomas que presentan los pacientes con FM pueden verse agravados por pensamientos catastrofistas ante el dolor en cualquiera de sus dimensiones (rumiación, magnificación o aceptación del dolor) (J. Lee et al., 2018). También se han encontrado hallazgos de mayor presencia

de alodinia y de mayor dificultad para afrontar el dolor en aquellos pacientes con FM que presentaban altos niveles de síntomas de ansiedad y depresión y cogniciones catastrofistas del dolor (Giesecke et al., 2003). Por último, las distorsiones cognitivas acerca del miedo al movimiento se refieren a un miedo excesivo, irracional y debilitante al dolor relacionado con el movimiento y la actividad física que resulta de un sentimiento de vulnerabilidad debido a una lesión dolorosa o una nueva lesión (Swinkels-Meewisse et al., 2003) . El miedo al movimiento es una cognición característica de los pacientes con FM, y su presencia se ha asociado con una peor función física y una mayor percepción de la intensidad del dolor (Koçyiğit & Akaltun, 2020; Leon-Llamas et al., 2022)

Desafortunadamente, estos factores emocionales y cognitivos descritos anteriormente se han acentuado en los últimos años en pacientes con FM, agravados por la crisis sanitaria de la enfermedad COVID-19 en 2020, como lo han demostrado importantes estudios epidemiológicos longitudinales, traducándose en una exacerbación de la sintomatología dolorosa de estos pacientes en los últimos tiempos (Haider et al., 2022; Lazaridou et al., 2022).

Finalmente, es relevante de cara al interés de la presente tesis destacar que, en investigaciones previas en pacientes con FM, se ha visto que las cogniciones sesgadas negativamente sobre el propio cuerpo y la mayor vigilancia de las señales corporales internas pueden estar relacionadas con la incapacidad de las vías sensoriales entrantes para actualizar adecuadamente las representaciones somáticas de las partes del cuerpo. Esta información sesgada negativamente se almacena como memoria a largo plazo (Martínez et al., 2018).

1.3. Esquema corporal y reconocimiento de la lateralidad

1.3.1. Concepto y bases fisiológicas

El esquema corporal se define como la forma en la que una persona siente su propio cuerpo. Está influenciado por la propiocepción (cinestesia, sensación de fuerza, sensación de esfuerzo y sentido del equilibrio), la exterocepción (estímulos táctiles, visuales, auditivos, olfativos y gustativos) y la interocepción (sentido de la condición fisiológica de todo el cuerpo) (Lotze & Moseley, 2007).

Uno de los métodos para evaluar la interocepción del esquema corporal es utilizar la tarea de discriminar si una parte del cuerpo corresponde al lado izquierdo o derecho del mismo. Este juicio de la lateralidad es un proceso que requiere que el participante realice una rotación mental de la representación interna de la parte del cuerpo a identificar. Durante el juicio de la lateralidad, los observadores imaginan mover su propia mano hacia la orientación del estímulo que tienen que identificar. Esto implica que los participantes deben de realizar un proceso de imaginación motora implícita para conseguirlo (a diferencia de la imaginación motora explícita, no se solicita a los pacientes que realicen movimientos imaginados por lo que los participantes no son conscientes de que están realizando este proceso de imaginación motora). En las investigaciones de Parsons, 2001 mediante estudios de neuroimagen en los que utilizaron tomografía de emisión de positrones (PET), demostraron que este proceso conlleva la activación de diferentes áreas cerebrales como se describe a continuación.

Inmediatamente después de la presentación del estímulo visual, el proceso atencional conlleva una activación de la CCA y de las áreas parietales atencionales contralaterales al hemisferio estimulado. El proceso visual activaría áreas occipitales contralaterales al hemisferio estimulado. Durante el proceso de imaginación motora implícita aumenta el flujo sanguíneo (sin llegar a activarse) correspondiente a las áreas motoras primarias y somatosensitivas primarias similares a las que se activan cuando existe un movimiento real o un proceso de imaginación motora explícita.

Sí se activaron durante este proceso de imaginación motora implícita:

- En el hemisferio izquierdo, independientemente de diferenciar un miembro u otro: el área motora suplementaria, la corteza premotora superior (área de Brodmann 6) y la corteza parietal inferior (área de Brodmann 40)
- En el hemisferio derecho, independientemente de diferenciar un miembro u otro: la corteza premotora superior, la ínsula, la corteza parietal superior (área de Brodmann 7) y la corteza occipitotemporal inferior (área de Brodmann 37).

Según Parsons, 2001 el proceso de reconocimiento de la lateralidad puede estructurarse en 3 fases:

- 1) Se toma una decisión inicial de si la parte del cuerpo representada pertenece al lado derecho o izquierdo.
- 2) El sujeto realiza una rotación mental de la parte del cuerpo que se representa en la imagen (mediante un proceso de imaginación motora implícita).
- 3) La respuesta de la decisión final se confirma al comparar la rotación mental con la imagen representada.

1.3.2. Alteraciones del esquema corporal y dolor crónico

Los complejos mecanismos del dolor tanto a nivel periférico como a nivel central pueden influir en el estado del esquema corporal de poblaciones que padecen dolor crónico. La noción del esquema corporal es inconsciente y estas alteraciones pueden estar vinculadas a un deterioro de la representación cortical de una parte dolorosa del cuerpo. Las investigaciones de Tsay et al., 2015 han mostrado que en el dolor crónico la representación cortical de la parte afectada sufre modificaciones en la posición, el tamaño o la ausencia de esta representación (Haggard et al., 2013; Tsay et al., 2015; Wand et al., 2011).

Por otro lado, la información sensorial que llega a la corteza somatosensitiva a través del tálamo se vuelve redundante, en parte por la información del cordón posterior del lemnisco medial relacionada con la planificación del movimiento. Se sugiere que esta información puede estar contaminada por el dolor, por lo que la planificación del movimiento de un paciente que sufre dolor crónico será diferente a la de una persona sin dolor (Anderson et al., 2011). La vía motora se verá modificada por esta información

entrante, lo que puede conducir a alteraciones en el procesamiento del dolor (Nijs et al., 2012). También se sabe que la reorganización de la corteza S1 puede conducir a disfunciones en la producción motora y el aprendizaje motor (Meier et al., 2019).

1.3.3. Procedimiento de la tarea de reconocimiento de la lateralidad

Actualmente para realizar la discriminación de la lateralidad en estudios de investigación y en el ámbito clínico se pueden utilizar ordenadores que cuenten con un software instalado para ello, tablets que contengan aplicaciones similares a las de los ordenadores o desde cualquier otro dispositivo mediante conexión a internet utilizando la web *Recognize online* desarrollada por el grupo de investigación NOI (*Neuro-orthopaedic Institute*, Adelaide, Australia).

En todas ellas se muestran imágenes de diferentes partes del cuerpo (mano, pie, hombro, cuello, etc.) del lado izquierdo o derecho. Cada imagen es mostrada durante un tiempo que puede ser modificado. La secuencia de aparición de las diferentes imágenes se realiza de manera aleatoria y se puede modificar el número de imágenes que aparecen durante el test. Los softwares de las aplicaciones cuentan con un amplio banco de imágenes por defecto y además el usuario puede añadir imágenes personalizadas. La mayoría de las aplicaciones muestran ilustraciones solamente de una parte del cuerpo, aunque existe la posibilidad de modificarlo en algunas de ellas para hacer test que incluyan diferentes partes del cuerpo. Las imágenes se pueden presentar con diversos grados de rotación y sobre diferentes fondos, lo que condiciona también el grado de complejidad de la tarea. De esta forma la mayoría de las aplicaciones diferencian tres grados de dificultad:

- La condición básica muestra imágenes de una parte del cuerpo desnuda vista desde diferentes posiciones y perspectivas sobre un fondo negro.
- La condición vainilla muestra imágenes de una parte del cuerpo desnuda vista desde diferentes posiciones y perspectivas sobre un fondo de color blanco liso
- La condición contexto muestra imágenes de una parte del cuerpo (con ropa o no) desde diferentes posiciones y perspectivas en diferentes entornos de la vida real

La condición de contexto es la más difícil de las tres, prueba de ello es que tanto los pacientes como sujetos sanos obtienen peores resultados en esta condición comparado con las otras condiciones de dificultad. Por otro lado, cuanto mayor sea el grado de

rotación que presentan las imágenes también aumenta la dificultad para diferenciar si se trata del lado izquierdo o el derecho. Esto se debe a que requiere mayores grados de rotación mental para poder identificarlo (Ravat et al., 2020).

Además, se puede dar la opción de incluir una ronda de prueba o no hacerlo. En los estudios previos algunos lo incluyen y otros no lo hacen. Existe cierta controversia a la hora de realizar una esta ronda previa a la recogida de datos finales. Algunos autores consideran que es necesario para que el paciente comprenda el procedimiento y realice correctamente la prueba y otros aseguran que tras realizar una ronda de prueba el proceso se vuelve automático y de cara a una evaluación inicial puede condicionar los resultados.

No existen protocolos estandarizados a la hora de utilizar estos test y las investigaciones previas han mostrado una gran heterogeneidad en la metodología utilizada destacando en los diferentes aspectos:

- La inclusión de una ronda de prueba o no. Además, también difiere el número de imágenes que se mostrarían en una ronda de prueba: desde 5 hasta 80 imágenes.
- El tiempo que se muestra cada imagen, variando desde 2 segundos hasta 10 segundos.
- El número de imágenes mostradas en una ronda difiriendo desde 16 hasta 80 imágenes en cada una de ellas.
- El número de rondas realizadas, desde una ronda hasta 8 rondas distintas.
- El número total de imágenes que tienen que identificar incluyendo las diferentes rondas variando desde 20 hasta 192 imágenes en total.

1.3.4. Medidas de estudio en el reconocimiento de la lateralidad

Las variables que se miden durante el juicio de la lateralidad son el tiempo de reacción y el porcentaje de aciertos/errores. El tiempo de reacción muestra la capacidad del cerebro de procesar nueva información y atribuirle a una parte del cuerpo. Los aciertos informan de cómo de bien puede un individuo mover mentalmente una parte del cuerpo y el espacio personal que los rodea.

Según investigaciones previas, el aumento del tiempo de reacción en el juicio de la lateralidad de pacientes con dolor músculo-esquelético se ha atribuido a alteraciones en el procesamiento de los estímulos sensoriales y propioceptivos (Breckenridge et al., 2017). Se hipotetiza que el tiempo extra necesitado en el tiempo de reacción de la discriminación de la lateralidad se requiere para corregir un error inicial en el juicio de esta y que un mayor número de errores estaría relacionado con dificultades para integrar procesos motores y propioceptivos lo cual es indicativo de disfunciones en el esquema corporal (Bowering et al., 2014; Moseley, 2004).

Otra hipótesis sugiere que los aumentos de tiempo de reacción están relacionados con un proceso de protección debido a la predicción y evitación del dolor durante la planificación del movimiento en personas con estos rasgos (basándose en que el reconocimiento de la lateralidad y los movimientos ejecutados activan áreas cerebrales relacionadas) (Moseley, 2004). Esta última hipótesis ha sido discutida ya que en otro estudio vieron que los participantes no sentían dolor mientras realizaban el juicio de la lateralidad lo cuál de haberse producido hubiera aumentado el tiempo de reacción según los autores (Schwoebel et al., 2001).

1.3.5. Variables asociadas a los pacientes en la tarea de discriminación de la lateralidad

Según los datos de la revisión sistemática más reciente se han encontrado variables asociadas a los pacientes que pueden influir en los resultados de la tarea de discriminación de la lateralidad. La edad de los participantes en estudios previos varía entre los 18 a los 68 años. Según anteriores investigaciones, los adultos mayores presentan un mayor tiempo de reacción en la discriminación de la lateralidad comparado con las personas más jóvenes lo cuál puede ser debido a cambios relacionados con la memoria de trabajo y la corteza prefrontal (Briggs et al., 1999; Kosslyn et al., 1998; Raz et al., 1999; Saimpont et al., 2009a). Sin embargo, en tres investigaciones previas no se encontró esta relación (Reinersmann et al., 2010; Stanton et al., 2012, 2013).

Además, también en estudios previos en los que anotaron cual era el miembro dominante vieron que tanto los sujetos sanos como los pacientes con dolor responden más rápido a las imágenes en las que aparece su miembro dominante (Pedler et al., 2013; Reinersmann et al., 2010, 2012; Schwoebel et al., 2002; Stanton et al., 2012).

1.3.6. Reconocimiento de la lateralidad y dolor

En una revisión sistemática y meta-análisis reciente acerca del reconocimiento de la lateralidad en personas con dolor crónico y en sujetos asintomáticos, los autores sugieren que existe suficiente evidencia científica que demuestra el deterioro de esta capacidad en pacientes que sufren dolor regional complejo de tipo 1, dolor en el miembro superior, dolor en manos y muñecas, síndrome del túnel carpiano, dolor facial, artrosis de rodilla y dolor en las piernas. En los estudios analizados en caso del dolor lumbar debido a la baja calidad metodológica no se pueden sacar conclusiones de la literatura. Por otro lado, en el dolor de cuello cuando se trataba de trastornos asociados a latigazo cervical estos pacientes no mostraron alteraciones en el reconocimiento de la lateralidad mientras que un estudio en pacientes con dolor cervical sin antecedentes traumáticos sí encontró una disminución en el porcentaje de aciertos (Ravat et al., 2020).

La relación entre la localización del dolor y la tarea de reconocimiento de lateralidad también se ha investigado. Se ha visto que no siempre el lado y la parte del cuerpo dolorosa corresponden con las peores puntuaciones en la tarea de reconocimiento de la lateralidad. De esta forma en determinadas investigaciones las imágenes utilizadas para discriminar la lateralidad son diferentes a el área en la que el paciente siente dolor. En dos investigaciones con pacientes con artrosis de rodilla utilizaron imágenes de pies bajo la hipótesis de que durante una tarea de discriminación de un pie se debe de maniobrar mentalmente el miembro inferior entero causando también una rotación de la rodilla (Stanton et al., 2012, 2013). Además, en una de ellas, el lado doloroso coincidía con las peores puntuaciones (izquierda o derecha) pero no el sitio (utilizaron imágenes de pies y de manos) (Stanton et al., 2012).

En otro estudio en pacientes con dolor regional complejo tipo 1 y 2 utilizaron la tarea de reconocimiento de la lateralidad facial la cual, a pesar de no ser específica a la parte del cuerpo afectada, los sujetos de estudio mostraron resultados significativos en el deterioro de esta habilidad. Estos hallazgos podrían poner de manifiesto que la presencia de dolor en una parte del cuerpo afecta a diferentes redes corticales del homúnculo sensitivo y que la tarea de reconocimiento de la lateralidad puede ser una herramienta útil para valorar este aspecto del esquema corporal (W. J. Lee et al., 2017).

De esta manera la tarea de reconocimiento de la lateralidad no es una herramienta selectiva que pueda servir para evaluar el efecto que ha provocado el dolor en el esquema corporal de un lado y sitio determinado del cuerpo, sino que tiene potencial para valorar el estado del esquema corporal de forma general.

1.3.7. Reconocimiento de la lateralidad como herramienta diagnóstica

Un estudio reciente ha tratado de validar la utilidad de la tarea de reconocimiento de la lateralidad en el pronóstico del dolor de miembro fantasma. Los autores sugieren que de acuerdo con sus resultados esta tarea puede ser una herramienta de utilidad clínica o de investigación para predecir la aparición de dolor de miembro fantasma. Sin embargo, este estudio presenta una serie de limitaciones como el tamaño de la muestra que fue de 11 pacientes y que se trata de un estudio retrospectivo por lo que hay que considerar estas afirmaciones con cautela. A pesar de ello creemos que no debe desestimarse el potencial que tiene la tarea de reconocimiento de la lateralidad como una herramienta diagnóstica en condiciones de dolor crónico (Wong & Wong, 2018) .

1.3.8. Reconocimiento de la lateralidad como herramienta terapéutica

La tarea de discriminación de la lateralidad se ha utilizado para el tratamiento de diferentes poblaciones que presentan dolor crónico. Esta técnica se incluye en la primera fase de un método de tratamiento llamado imaginería motora graduada. La base neurofisiológica de estos programas radica en que los pacientes con dolor crónico podrían sufrir dolor incluso cuando imaginan un movimiento de manera explícita, lo cuál activaría áreas de la corteza motora primaria causando sensaciones dolorosas (Moseley, 2004).

De este modo debido a la naturaleza de la tarea de reconocimiento de la lateralidad, los pacientes deben de comenzar el tratamiento diferenciando imágenes de diferentes partes del cuerpo, lo que conllevaría imaginar de manera implícita un movimiento y la activación de la corteza premotora pero no de la motora primaria (Parsons, 2001).

Cabe destacar que, dentro del método de tratamiento de la imaginería motora graduada, es imprescindible que los pacientes realicen en primer lugar el reconocimiento de la lateralidad sin percibir ningún tipo de sensación dolorosa durante su realización. Una vez conseguido, según este método de tratamiento, ya pueden pasar a la segunda fase de

imaginar movimientos de manera explícita. Se cree que de no hacerlo así incluso podría empeorar la sintomatología dolorosa (Moseley, 2004).

El uso terapéutico del reconocimiento de la lateralidad para el tratamiento del dolor crónico dentro de los programas de imaginación motora ha mostrado su eficacia llegando a reducir una media de 2.18 puntos la intensidad del dolor (en una escala de 1-10 puntos) según una revisión sistemática reciente (Yap & Lim, 2019).

Los mecanismos neurofisiológicos responsables de los efectos hipoalgésicos de estos tratamientos aún no se conocen con claridad. Se hipotetiza que los movimientos imaginados (implícitos o explícitos) revierten la reorganización maladaptativa de la representación cortical. Otra hipótesis es que al realizar los movimientos imaginados se activa la corteza motora sin los patrones neuronales disfuncionales habituales de activación que están asociados a los movimientos dolorosos. Esto permitiría aprender a disociar gradualmente el movimiento de la percepción de dolor (Flor, 2003; Kuner & Flor, 2016; Mercier & Léonard, 2011; Moseley & Flor, 2012; Simons et al., 2014).

1.3.9. Alteraciones en el esquema corporal y reconocimiento de la lateralidad en la fibromialgia

Los pacientes con FM presentan características que hacen sospechar que padecen alteraciones en el esquema corporal. Investigaciones anteriores han mostrado que estos pacientes sufren mayor frecuencia de caídas y falta de equilibrio (Jones et al., 2009).

También se han descrito casos en los que pueden percibir un mayor tamaño corporal, y una disminución del espacio circundante durante las exacerbaciones del dolor, así como déficits en la agudeza táctil (Burgunder, 1998; Y. C. Lee et al., 2011; Valenzuela-Moguillansky et al., 2017; Yunus & Aldag, 1996).

Adicionalmente se han descrito casos de pacientes con FM que presentaban inestabilidad del esquema corporal, cogniciones sesgadas negativamente con respecto al propio cuerpo y una mayor vigilancia de las señales corporales internas. Estas manifestaciones pueden relacionarse con la incapacidad de las vías sensoriales entrantes para actualizar adecuadamente las representaciones somáticas de partes del cuerpo, las cuales se ven sesgadas negativamente almacenadas como memoria a largo plazo (Martínez et al., 2018).

Hasta la fecha tan solo existe una publicación en la cual se ha evaluado la capacidad de discriminación de la lateralidad en pacientes con FM. En esta investigación los pacientes con FM tenían que discriminar imágenes de manos. Los resultados de este trabajo mostraron que los pacientes con FM obtuvieron peores puntuaciones en el número de aciertos (75.38%) y en el tiempo medio de reacción (2,58s) que los individuos sanos (89,67% de aciertos y 1,89s de tiempo medio de reacción) sugiriendo los autores que es indicativo de una disrupción en la representación del esquema corporal (Martínez et al., 2019).

Por lo tanto, son necesarias nuevas investigaciones en el campo de las neurociencias que profundicen en la relación entre el dolor y la tarea de reconocimiento de la lateralidad en pacientes con FM. La ampliación del conocimiento en la tarea de reconocimiento de lateralidad en pacientes con FM, así como su relación con otras variables del estado clínico del paciente permitirían sentar las bases para identificar a los pacientes con FM que puedan beneficiarse de esta herramienta de neurociencias para el tratamiento del dolor.

Según nuestro conocimiento de la literatura científica actual, no existen más estudios previos en pacientes con FM que hayan evaluado la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad de regiones corporales con aspectos clínicos del dolor (como la intensidad del dolor, el umbral de dolor a la presión o la modulación condicionada del dolor) y con aspectos psicológicos (como los síntomas de ansiedad y depresión y/o las cogniciones de catastrofismo ante el dolor y de miedo al movimiento) .

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO REALIZADO

Desde hace décadas el síndrome de fibromialgia ha supuesto un reto para la comunidad científica debido a la falta de conocimiento sobre mecanismos responsables de esta enfermedad. El dolor es el principal síntoma que presentan estos pacientes, asociado también a la presencia de otros como la fatiga, el sueño no reparador, ansiedad, depresión y otros trastornos cognitivos (Wolfe et al., 1990, 1995). Las investigaciones previas sugieren que los pacientes con FM muestran alteraciones en el procesamiento, transmisión y modulación del dolor, las cuáles se traducen en un estado de sensibilización central (Desmeules et al., 2003).

Por otro lado, los avances en neurociencias han permitido elaborar diferentes herramientas de uso clínico e investigador en el abordaje del dolor crónico. El reconocimiento de la lateralidad de partes del cuerpo humano es una tarea que requiere la activación de diferentes áreas cerebrales, algunas de ellas implicadas en los complejos mecanismos del dolor. En investigaciones previas de otras condiciones de dolor crónico como el síndrome de dolor regional complejo o el dolor de miembro fantasma, se ha utilizado la tarea de reconocimiento de lateralidad como herramienta diagnóstica o terapéutica (Bowering et al., 2014; Bray & Moseley, 2011; Lotze & Moseley, 2007; Moseley, 2004; Moseley & Flor, 2012; von Piekartz et al., 2015; Wallwork et al., 2013).

Sin embargo, tan sólo existe una publicación que haya estudiado la relación entre la habilidad para discriminar la lateralidad y el dolor en pacientes con FM (Martínez et al., 2019). En el presente proyecto se hipotetiza que los pacientes con FM obtendrán peores puntuaciones en la tarea de reconocimiento de la lateralidad en comparación con individuos sanos. Además, la tarea de reconocimiento de lateralidad puede ser una herramienta que pueda utilizarse tanto en el ámbito clínico para la valoración y tratamiento del dolor como en el ámbito investigador para ampliar el conocimiento actual sobre la FM y las alteraciones que padece esta población.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Tras lo anteriormente expuesto, la presente Tesis Doctoral tiene como finalidad estudiar la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y el dolor en pacientes con fibromialgia. Para ello se establecen los siguientes objetivos:

Objetivo 1: Comparar los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de lateralidad entre los pacientes con fibromialgia y las personas sanas (controles).

- **Hipótesis 1:** se espera que los pacientes con fibromialgia obtengan peores puntuaciones en las tareas de reconocimiento de lateralidad de partes del cuerpo humano en comparación con sujetos sanos. También se espera que los pacientes con fibromialgia realicen peor la tarea cuando deban identificar un mayor número de imágenes debido a la posible influencia de aspectos como la pérdida de concentración o la fatiga. Se espera también que si algún sujeto refiere dolor durante la realización de la tarea de reconocimiento de lateralidad, sus resultados sean peores que aquellas personas que no sientan ningún tipo de sensación dolorosa durante la realización de la tarea.

Objetivo 2: Estudiar la relación entre el reconocimiento de la lateralidad de diferentes partes del cuerpo humano y variables de medición relacionadas con el dolor en pacientes con fibromialgia

- **Hipótesis 2:** se espera que los índices de puntuación más bajos o mayor tiempo de reacción en las tareas de reconocimiento de la lateralidad de partes del cuerpo humano se correlacionen con un mayor deterioro de las variables somatosensoriales en pacientes con fibromialgia. De esta forma hipotetizamos que los sujetos que presenten una mayor hiperalgesia mecánica o una disfunción de los sistemas inhibitorios del dolor realizarán peor la tarea de reconocimiento de lateralidad que las personas con menor alteración de las variables somatosensoriales.

Objetivo 3: Estudiar la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y las variables psicológicas que presentan los pacientes con fibromialgia.

- **Hipótesis 3:** Se espera que las variables psicológicas influyan en los resultados obtenidos en las tareas de reconocimiento de lateralidad. De esta forma se hipotetiza que los pacientes que presenten síntomas severos de ansiedad y depresión y cogniciones catastrofistas ante el dolor o de miedo al movimiento, realizarán peor la tarea de reconocimiento de lateralidad que las personas que no tienen estas afecciones en la esfera emocional y cognitiva del dolor.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se realizaron dos estudios observacionales descriptivos de corte transversal donde el investigador realizó las mediciones a las diferentes poblaciones de estudio. Las poblaciones de estudio fueron por un lado pacientes diagnosticados de fibromialgia y por otro lado individuos sanos. Estos estudios observacionales fueron realizados de acuerdo con el informe-declaración de estudios observacionales en epidemiología (STROBE).

4.2. Participantes

La muestra se compone de 47 mujeres diagnosticadas de FM y 47 mujeres sanas residentes en la Comunidad de Madrid (CAM). Las pacientes fueron reclutadas en la asociación de pacientes AFINSYFACRO (Asociación de Fibromialgia y Síndrome de fatiga crónica (SFC), Centro de Recuperación Funcional de pacientes de FM y SFC). También fueron captados mediante tabloneros de anuncios y de manera personal. Se recogieron datos entre febrero de 2021 y octubre de 2022. Los participantes fueron entrevistados y seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión. Todos los pacientes leyeron una hoja de información sobre el estudio y firmaron un consentimiento informado antes de comenzar este estudio. Este estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos (con número de registro interno: 2605202012920). Ver **Anexos 1, 2, 3 y 4**.

El grupo de pacientes con FM cumplió con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico médico de fibromialgia.
- Dolor de más de 12 semanas de evolución.
- Pacientes que hablen y entiendan correctamente el castellano.

Criterios de exclusión

- Experiencia previa con tratamientos u otras investigaciones en los que se haya utilizado el reconocimiento de la lateralidad de diferentes partes del cuerpo humano.
- Incapacidad cognitiva para comprender y completar correctamente cualquiera de las variables de medición.

El grupo de sujetos sanos debió cumplir con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Ausencia de dolor (Escala numérica de dolor= 0).
- Pacientes que hablen y entiendan correctamente el castellano

Criterios de exclusión

- Experiencia previa con tratamientos u otras investigaciones en los que se haya utilizado el reconocimiento de la lateralidad de diferentes partes del cuerpo humano.
- Historia previa de enfermedades musculoesqueléticas o reumatológicas
- Incapacidad cognitiva para comprender y completar correctamente cualquiera de las variables de medición

Una vez superados los criterios de selección, los participantes fueron citados en el área de Anatomía y Embriología Humana de la Universidad Rey Juan Carlos donde se recogieron los datos que se pretendían estudiar.

En la Figura 6 se muestra un diagrama de flujo los participantes de esta investigación.

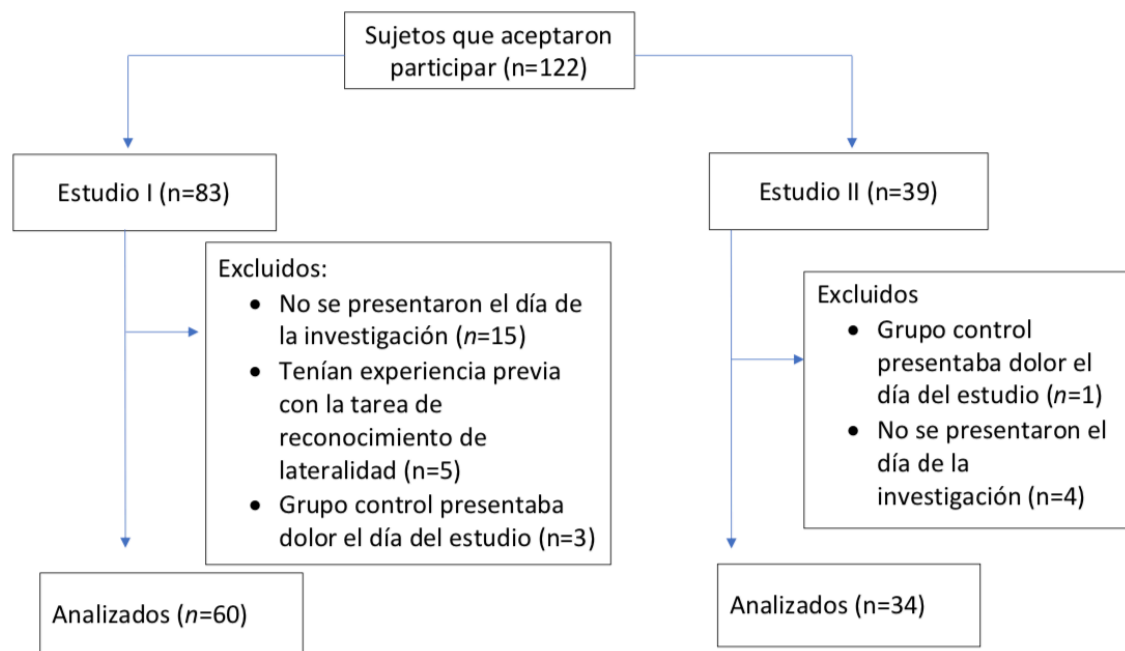


Figura 6: diagrama de flujo de los participantes

4.3. Medidas de autorregistro

Durante todos los procedimientos para asegurar el correcto entendimiento de las medidas de autorregistro se contó con la presencia de un investigador para responder a posibles dudas.

4.3.1. Escala Numérica de Calificación del Dolor

Para evaluar la intensidad del dolor se utilizó la escala numérica de calificación del dolor (NPRS). Consiste en una escala de 11 puntos en la cual 0 indica la ausencia de dolor y 10 indica el peor dolor imaginable. Las puntuaciones de la NPRS se interpretan de la siguiente manera: 0=ausencia de dolor; 1-3= dolor leve; 4-6= dolor moderado; 7-10= dolor severo. La NPRS es un instrumentado validado y ampliamente utilizado como medida de autorregistro de la intensidad del dolor percibido en poblaciones que sufren dolor crónico (Ferreira-Valente et al., 2011) . Además, es el más recomendado según la literatura científica, siendo la escala de medición de intensidad de dolor que muestra mayor sensibilidad y estabilidad. (Euasobhon et al., 2022).

Este instrumento fue utilizado en el **Estudio I** y en el **Estudio II**. Ver **Anexo 5**.

4.3.2. Versión española del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ)

Se utilizó la versión española del FIQ la cual ha sido adaptada y validada transculturalmente a la población española. Consta de 10 ítems que permiten valorar el grado de interferencia de los síntomas de la FM sobre el funcionamiento diario de la persona durante la última semana. Los primeros cuatro ítems valoran la función física, el bienestar y el desempeño laboral mediante escalas tipo Likert. El resto de los ítems se contestan mediante escalas analógicas visuales de 10 cm y recogen información sobre dolor, fatiga, descanso, rigidez, ansiedad y depresión.

La puntuación de las escalas Likert es transformada para ser expresada en un rango de 0 a 10. En las escalas analógicas visuales el valor dado por el sujeto en cada una de estas es la puntuación de cada escala. El índice global de impacto se obtiene sumando las puntuaciones transformadas en las diez escalas descritas y fluctúa entre los valores 0 y 100, siendo 100 la máxima disfunción que el síndrome puede causar.

El FIQ presenta una consistencia interna de $\alpha = 0.82$, correlaciones significativas ($p < 0.0001$) con diferentes cuestionarios que evalúan el estado de salud, la calidad de vida o la percepción de dolor, así como correlaciones positivas significativas test-retest y una buena sensibilidad al cambio clínico. Este cuestionario ha sido validado y adaptado a la población española con una sensibilidad del 85,6% (IC 95%: 83,1-88,1) y una especificidad del 73,2% (IC 95%: 68,4-78). (Casanueva et al., 2016; Rivera & González, 2004). Este instrumento fue utilizado en el **Estudio I** y en el **Estudio II**. Ver **Anexo 6**.

4.4. Variables de medición cuantitativas

4.4.1. Reconocimiento de la lateralidad

La tarea de discriminación de lateralidad se realizó mediante la aplicación *Recognise*® (Neuro-orthopaedic Institute, Adelaide, Australia) la cuál mostró las imágenes en la pantalla de un dispositivo electrónico. Se realizó una serie de 20 imágenes y una serie de 50 imágenes en las que se mostraron representadas manos izquierdas o derechas y una serie de 20 imágenes y de 50 imágenes que mostraban pies izquierdos y derechos con diferentes grados de rotación y con diferentes visiones desde vistas palmar o dorsal. El estudio se realizó en la dificultad “contexto” en la cual se muestran las partes del cuerpo con un fondo de un entorno de la vida real.

El orden de aparición de las imágenes fue aleatorio y las imágenes se mostraban durante un máximo de 10s o hasta que se daba respuesta. Se instruyó a los pacientes para que indicaran el lado de la mano o del pie de la manera más rápida y precisa posible presionando la tecla correspondiente en la pantalla del dispositivo electrónico, "Left" para la izquierda y "Right" para la derecha.

A los participantes se les mostró una imagen de ejemplo para familiarizarse con la prueba y que los investigadores pudieran comprobar que cognitivamente entendían en qué consistía la tarea y comprendían el procedimiento que se les pedía. También se les pidió que no movieran las extremidades durante la realización de la tarea. El tiempo de reacción (s) y el porcentaje de aciertos (%) se registraron como medidas de resultados.

La confiabilidad de la aplicación *Recognise*® (Neuro-orthopaedic Institute, Adelaide, Australia) se estableció previamente en poblaciones con y sin dolor (Bray & Moseley, 2011). El tiempo de respuesta del coeficiente de correlación intraclase (ICC) para "pies" fue ICC = 0,63-0,75 y para "tronco" ICC = 0,51-0,91. Para la precisión de las respuestas, ICC = 0,61–0,77 para “pies” e ICC = 0,69–0,71 para “tronco” (Linder et al., 2016). Estudios previos también han demostrado una validez interna y externa del 100% para la tarea de reconocimiento de lateralidad en los que utilizaron el comando “L” para izquierda y “R” para derecha. (Wallwork et al., 2013). En nuestro estudio aparecía la palabra “Left” para izquierda y “Right” para derecha al igual que hicieron en otra investigación en las que mostraban imágenes de manos (Saimpont et al., 2009b).

Este instrumento fue utilizado en el **Estudio I** y en el **Estudio II**. Ver **Anexo 7**.

Actualmente existen también aplicaciones de Recognise[®] que muestran imágenes del tronco, el hombro, la rodilla y el cuello. La decisión de utilizar las aplicaciones de manos y de pies se tomó porque son las que más ampliamente se han utilizado en la literatura científica previa. Además, el hecho de discriminar la lateralidad de articulaciones como la rodilla o el hombro puede ser difícil incluso para una persona sana. Por otro lado, la mano es una región corporal con una alta representación en la corteza somatosensitiva y el pie tiene un área de representación menor y de esta manera podíamos estudiar si había diferencias entre una tarea y otra.

4.4.2. Umbral de dolor a la presión

Para la medición del umbral de dolor a la presión (UDP) se utilizó un algómetro digital (Modelo FXD 10, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) que mide la presión en kg/cm^2). Se define como UDP a la presión mínima necesaria para que la sensación de presión empiece a percibirse como dolorosa (Fischer, 1990). Para valorarlo se aplicó una presión creciente en la porción superior del músculo trapecio del lado derecho a un ritmo de un kilogramo por segundo hasta que el sujeto indicaba que la sensación empezaba a ser dolorosa. El sujeto de estudio se encontraba en sedestación. Para mejorar la precisión, el investigador encargado de tomar esta medida marcó con precisión el área donde se realizaría la medición con un marcador. Cada medición se realizó tres veces y se hizo la media aritmética para establecer el valor final recogido. Esta forma de medición ha mostrado valores de fiabilidad intraexaminador muy altos con valores de CCI = 0.97 y altos a nivel interexaminador con valores de CCI = 0.79 en sujetos sanos la porción superior del músculo trapecio. (Walton et al., 2011). En pacientes con FM también se ha validado como herramienta de evaluación de la hiperalgesia mecánica obteniendo un CCI=0.88 (Cheatham et al., 2018). Este instrumento fue utilizado en el **Estudio I**. Ver **Anexo 8**

4.4.3. Modulación condicionada del dolor

La modulación condicionada del dolor (MCD) es la capacidad del individuo de regular o controlar la percepción dolorosa durante la generación simultánea de un dolor provocado que condicione al existente. Esta capacidad es propia de cada individuo y dependiente de

la función de sus mecanismos inhibitorios descendentes. En pacientes que sufren de dolor crónico frecuentemente se encuentra alterada la capacidad de modular el dolor.

Para establecer el paradigma de la MCD se utilizó la prueba de frío o también conocida como “cold pressor test”. En primer lugar, se realizó una medición del UDP la porción superior del músculo trapecio del lado derecho con un algómetro digital (Modelo FXD 10, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). A continuación, se introdujo el antebrazo izquierdo en un baño de agua que se encontraba a una temperatura constante de 12°C durante 60s. A continuación, se realizó nuevamente una medición de umbral de dolor a la presión la porción superior del músculo trapecio del lado derecho. Si durante el procedimiento los pacientes no toleraban esta prueba, debían retirar inmediatamente la mano del agua. El valor de la MCD es el resultado de restar el valor del UDP durante el estímulo condicionante del valor del UDP sin el estímulo condicionante. En individuos sanos en los que el funcionamiento del sistema inhibitorio descendente del dolor es correcto se espera que en la segunda medición con el algómetro toleren más presión que en la medición inicial antes de llegar al umbral doloroso.

La prueba de frío como estímulo condicionante ha mostrado una buena fiabilidad intrasesión en voluntarios sanos (ICC = 0,64) y pacientes con dolor crónico (ICC = 0,77). (Nuwailati et al., 2022). Este instrumento fue utilizado en el **Estudio I**. Ver **Anexo 9**.

4.5. Variables de medición cualitativas

4.5.1. Sensaciones evocadas durante la tarea de reconocimiento de lateralidad

Se les pidió a los participantes del grupo de FM que describieran si habían sentido algún tipo de dolor, algún tipo de sensación extraña como hormigueo o algún tipo de síntoma vasovagal como un aumento de la temperatura durante la realización de la tarea de discriminación de lateralidad. En el caso de haber experimentado dolor o una sensación extraña, también preguntamos la ubicación de estos. Esta medición cualitativa fue evaluada en el **Estudio I**.

4.6. Variables psicológicas

En el **Estudio II** se incluyeron los siguientes cuestionarios auto-administrados para valorar diversos factores psicológicos.

4.6.1. Ansiedad

La ansiedad se midió con la versión española validada de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en concreto con la subescala de ansiedad de este cuestionario. Esta subescala consta de siete ítems con una puntuación que va de 0 a 3. Una puntuación total de más de 10 puntos indica ansiedad. Una puntuación que oscila entre 8 y 10 representa un caso límite y una puntuación de menos de 8 puntos no representa ansiedad significativa. Este instrumento ha mostrado una fiabilidad excelente (ICC= 0.85). (Herrero et al., 2003; Ryde-Brandt, 1990). Ver **Anexo 10**.

4.6.2. Depresión

La depresión se evaluó mediante la versión española validada del Inventario de Depresión de Beck-Segunda Edición (BDI-II) (Sanz, 2005). Consiste en un cuestionario de autoinforme de 21 ítems ampliamente utilizado que ha demostrado ser muy preciso para medir la gravedad de la depresión en pacientes con dolor crónico (Choi et al., 2014; Olaya-Contreras et al., 2010). Cada uno de los 21 ítems puntúa de 0 a 3 con una puntuación total de 63 puntos. Una puntuación de 0 a 13 puntos significa que hay una mínima depresión, de 14 a 19 puntos significa una depresión leve, de 20 a 28 puntos indica una depresión moderada y de 29 puntos o más indica depresión severa (Sanz, 2005). La versión española de este cuestionario ha mostrado una buena fiabilidad (ICC entre 0.73 y 0.86) (Wiebe & Penley, 2005). Ver **Anexo 11**.

4.6.3. Catastrofismo ante el dolor

El catastrofismo ante el dolor se midió con la versión validada en español de la Pain Catastrophizing Scale (PCS). Esta es una escala autoadministrada que consta de 13 ítems con una puntuación que va de 0 “Nada” a 4 “Todo el tiempo”. Presenta tres dimensiones:

- Indefensión: corresponde a las preguntas 1 a 5 y 12 y se refiere a lo que la persona cree haber podido hacer para influir en su dolor.
- Magnificación: corresponde a las preguntas 6, 7 y 13 y se refiere a la exageración de las propiedades amenazantes del estímulo doloroso.
- Rumiación: corresponde a las preguntas 8 a 11 y se refiere al hecho de que el paciente es incapaz de dejar de pensar en el dolor y no puede alejarse de la idea.

Se obtiene una puntuación total (que oscila entre 0 y 52), por lo que las puntuaciones más altas son representativas de una mayor catastrofización ante el dolor. La fiabilidad de la escala es excelente y ha sido validada en pacientes con fibromialgia (ICC = 0.94) (García Campayo et al., 2008). Ver **Anexo 12**.

4.6.4. Miedo al movimiento

Se utilizó la versión en español de la Escala Tampa de Kinesiofobia (TSK-11). Mide el miedo que tiene un paciente al movimiento. Consta de 11 ítems cada uno con 1 de 4 opciones de respuesta, donde “totalmente en desacuerdo” obtiene 1 punto y “totalmente de acuerdo” obtiene 4 puntos. Por lo tanto, la puntuación total variará entre un mínimo de 11 y un máximo de 44. Una puntuación alta se traduce en un mayor miedo al movimiento/lesión; es decir, altos niveles de miedo al movimiento (Larsson et al., 2016). Se ha demostrado que el TSK-11 es consistente, confiable y apropiado para evaluar el miedo al movimiento en pacientes con FM dentro de un contexto clínico (ICC=0.85) (Salvador et al., 2021). Ver **Anexo 13**.

4.7. Análisis de resultados

Todos los datos obtenidos fueron sometidos a un proceso de anonimización. Para el proceso de anonimización se utilizó la técnica de cifrado con clave secreta, siendo este uno de los métodos recogidos en el Dictamen 05/2014 del Grupo de Trabajo sobre Protección de Datos de Carácter del artículo 29, de 10 de abril de 2014. Solo el investigador principal del proyecto tiene acceso a la clave secreta y la base de datos está custodiada en un ordenador con clave de acceso y en un despacho bajo llave en las instalaciones de la Universidad Rey Juan Carlos.

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 25.00, IBM Chicago, IL, EE. UU.), empleando un intervalo de confianza del 95 % (95 % IC) y considerando todos los valores con un valor de p inferior a 0.05 a ser estadísticamente significativo.

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar la diferencia entre variables nominales (como el sexo). Cada grupo estuvo compuesto por 30 participantes, se

realizaron pruebas de normalidad y no se encontraron diferencias estadísticas que indicaran una distribución anormal.

Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes como prueba estadística para comparar variables continuas entre grupos. Luego se calculó el tamaño del efecto (d de Cohen) para comparar las variables de estudio. Según el método de Cohen, el efecto se consideró pequeño (0.20-0.49), medio (0.50-0.79) o grande (>0.8).

En el **Estudio I** la relación entre la discriminación de lateralidad y las variables de procesamiento del dolor (MCD e hiperalgesia mecánica, intensidad del dolor y discapacidad (FIQ) se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Un coeficiente de correlación de Pearson >0.60 indicó una correlación fuerte; un coeficiente entre 0.30 y 0.60 indicó una correlación moderada y un coeficiente <0.30 indicó una correlación baja. Para los análisis estadísticos, el nivel de significancia para todas las pruebas se fijó en $p < 0.05$.

En el **Estudio II** la relación entre la discriminación de lateralidad y las variables psicológicas (depresión, ansiedad, catastrofismo ante el dolor y miedo al movimiento), se analizó mediante el coeficiente de correlación Spearman Rho. Para el análisis estadístico se utilizó el nivel de significancia para todas las pruebas en $p < 0.05$.

	ESTUDIO I	ESTUDIO II
Diseño del estudio	Observacional descriptivo de corte transversal	
Características de la muestra	N=60 (30 pacientes FM; 30 sujetos sanos)	N=34 (17 pacientes FM; 17 sujetos sanos)
VARIABLES ESTUDIADAS	<ul style="list-style-type: none"> • Intensidad del dolor (NPRS) • Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) • Umbral de dolor a la presión (UDP) • Modulación condicionada del dolor (MCD) • Sensaciones evocadas durante la tarea de discriminación de lateralidad (variable cualitativa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensidad del dolor (NPRS) • Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) • Ansiedad (HADS) • Depresión (BDI-II) • Catastrofismo ante el dolor (PCS) • Miedo al movimiento (TSK-11)
Principales pruebas estadísticas	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción de la muestra y diferencias entre grupos • Deterioro de la tarea de reconocimiento de lateralidad • Diferencias entre grupos de las variables somatosensoriales (UDP y MCD) • Correlación entre tarea de reconocimiento de lateralidad y variables somatosensoriales 	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción de la muestra y diferencias entre grupos • Deterioro de la tarea de reconocimiento de lateralidad • Diferencias entre grupos de las variables psicológicas • Correlación entre tarea de reconocimiento de lateralidad y variables psicológicas

Tabla 3: Descripción de la metodología empleada en los estudios

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Resultados Estudio I

5.1.1. Estado clínico inicial de los pacientes con FM

Treinta participantes eran mujeres sanas (con una edad media de 47.93 ± 5.92 años) y 30 eran mujeres diagnosticadas con FM (con una edad media de 52.43 ± 11.82 años). Según el cuestionario FIQ, los pacientes tenían en promedio, síntomas moderados y severos y déficits funcionales moderados y severos con 88.04 ± 3.71 . La intensidad media del dolor fue de $6.23/10$ (DE ± 1.99).

Con relación a las variables sociodemográficas mostradas en la Tabla 4, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y pacientes.

Medidas	FM (n = 30)	Grupo control (n = 30)	Valor p Student T-Test muestras independientes
Edad	52.43 ± 11.28	47.93 ± 5.92	0.68
Dolor (NPRS)	6.23 ± 1.99	-	
FIQ	88.04 ± 3.71	-	

Tabla 4: Estadísticos descriptivos de variables demográficas del Estudio I (n = 60). Los datos se presentan como media (DE). Los pacientes de la muestra de FM presentan intensidades altas de dolor clínico en la escala numérica de calificación del dolor (NPRS), altos niveles de impacto de la enfermedad medidos con el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ).

5.1.2. Reconocimiento de la lateralidad

Las pacientes con FM tienen un tiempo de reacción más prolongado (manos: 20 imágenes, $t = 4.044$, $p < 0.0001$, $d = 1.04$; manos: 50 imágenes $t = 4.012$, $p < 0.0001$, $d = 1.31$; pies: 20 imágenes $t = 2.982$, $p < 0.01$, $d = 0.76$; pies: 50 imágenes, $t = 2.159$, $p < 0.05$, $d = 0.55$) y menor precisión para las imágenes de manos y pies (manos: 20 imágenes, $t = -3.104$, $p < 0.01$, $d = 0.80$; manos: 50 imágenes $t = -3.455$, $p < 0.01$, $d = 0.89$; pies: 20 imágenes $t = -2.272$, $p < 0.05$, $d = 0.58$; pies: 50 imágenes, $t = -2.407$, $p < 0.05$, $d = 0.62$). La prueba t de Student mostró significación estadística para todas las variables juzgando la lateralidad con un tamaño del efecto de moderado a alto. Ver Tabla 5.

Medidas	FM	Grupo control	Valor <i>p</i> Student T-Test muestras independientes
ACC manos (20 imágenes)	81.25 ± 11.95	89.08 ± 6.93	0.003
ACC manos (50 imágenes)	81.63 ± 7.98	88.26 ± 6.84	0.001
RT manos (20 imágenes)	2.79 ± 0.95	2.01 ± 0.45	0.000
RT manos (50 imágenes)	3.02 ± 0.81	2.35 ± 0.43	0.000
ACC pies (20 imágenes)	85.50 ± 13.69	91.66 ± 5.77	0.027
ACC pies (50 imágenes)	84.03 ± 9.50	89.13 ± 6.65	0.001
RT pies (20 imágenes)	2.54 ± 1.05	1.94 ± 0.34	0.004
RT pies (50 imágenes)	2.63 ± 0.90	2.23 ± 0.46	0.035

Tabla 5: Comparación entre grupos de la tarea de reconocimiento de lateralidad del Estudio I. ACC = precisión en %, RT = tiempo de reacción en segundos, FM fibromialgia. Los resultados se muestran como media ± DE.

El registro de las mediciones de la tarea de juicio de lateralidad derecha/izquierda contó las puntuaciones de aciertos de reconocimiento derecho/izquierdo (% de éxitos) y el tiempo de reacción requerido para la respuesta (segundos).

Las tasas de éxito para las imágenes de pies y manos cuando se usaron 20 de cada una con voluntarios sanos fueron 89.08 % y 91.66 %, respectivamente (DE: 6.93 % y 5.77 %, respectivamente). Sin embargo, en el grupo de pacientes con FM, la tasa correcta fue ligeramente inferior, es decir, 81.25% (DE: 11.95%) para las manos y 85.59% (DE:

13.69%) para 20 imágenes de pies, con diferencias estadísticamente significativas para las dos tareas (manos $t = -3.104$; $p < 0.001$; Pies: $t = -2.272$; $p < 0.05$).

5.1.3. Umbral de dolor a la presión

Los pacientes con FM tenían UDP reducido, indicativo de hiperalgesia mecánica en comparación con los controles sanos. La prueba t de Student para muestras independientes reveló diferencias significativas entre grupos ($t = -9.550$; $p < 0.0001$, $d = 2.51$) con un tamaño del efecto alto. Los datos se muestran en la Tabla 6.

5.1.4. Modulación condicionada del dolor

Los pacientes con FM presentaron una respuesta disminuida a la MCD. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y sujetos sanos en el procesamiento de la modulación del dolor condicionado ($t = 15.519$; $p < 0.0001$, $d = 4.17$) con un tamaño del efecto alto, lo que significa que tenían una menor activación del sistema de dolor inhibitorio descendente. Los datos se muestran en la Tabla 6.

Medidas	FM ($n = 30$)	Grupo control ($n = 30$)	Valor p Student T-Test muestras independientes
UDP	2.03 ± 0.36	3.38 ± 0.67	0.000
MDC	0.14 ± 0.14	1.53 ± 0.45	0.000

Tabla 6: Diferencias entre grupos de las variables somatosensoriales de UDP (umbrales de dolor a la presión) y MCD (modulación condicionada del dolor). El grupo de FM muestra una reducción en el UDP, indicativo de hiperalgesia mecánica y disminución de la activación del sistema de dolor inhibitorio descendente.

5.1.6. Sensaciones evocadas durante la tarea de reconocimiento de lateralidad

Ninguno de los pacientes refirió ningún tipo de dolor o sensación extraña durante la tarea de reconocimiento de lateralidad. En cuanto a los síntomas vasovagales, siete sujetos experimentaron un aumento de la percepción de la temperatura corporal durante este procedimiento.

5.1.7. Análisis de correlación

Al examinar las relaciones bivariadas entre las variables psicofisiológicas (UDP y MCD) y el tiempo de reacción y la capacidad de reconocimiento de la lateralidad de los pacientes, se encontró una fuerte correlación única en el análisis del grupo FM, es decir, se encontró una asociación positiva entre la capacidad para identificar correctamente las 50 imágenes de las manos y MCD ($r = 0.676$, $p < 0.0001$).

También hubo una correlación positiva entre la capacidad de identificar correctamente las 50 imágenes de los pies y MCD ($r = 0.485$, $p < 0.01$).

No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el resto de variables somatosensoriales y el tiempo de reacción y el porcentaje de imagen correcta de manos y pies. Los resultados se pueden ver en la Tabla 7.

Medidas	UDP	UDP Post	MCD	FIQ	Intensidad dolor
ACC manos (20 imágenes)	0.28	0.25	0.15	0.10	0.02
ACC manos (50 imágenes)	0.10	0.32	0.67 *	-0.34	-0.16
RT manos (20 imágenes)	0.06	0.02	-0.08	0.07	-0.01
RT manos (50 imágenes)	0.04	-0.04	-0.26	0.30	0.28
ACC pies (20 imágenes)	0.09	0.18	0.29	-0.05	-0.16
ACC pies (50 imágenes)	0.02	0.19	0.48 *	-0.17	0.24
RT pies (20 imágenes)	0.04	0.00	-0.11	0.07	0.17
RT pies (50 imágenes)	0.07	0.03	-0.06	0.07	0.16

Tabla 7: Coeficientes de correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y variables psicofisiológicas. * Indica que la correlación es significativa al nivel $p < 0,05$. PPT = umbrales de dolor por presión, MCD = modulación condicionada del dolor, Acc = precisión, RT = tiempo de reacción. Se encontró una fuerte correlación entre las manos ACC (50 imágenes) y MCD en el grupo FM. Se encontró una correlación positiva entre los pies AAC (50 imágenes) y CPM en el grupo FM.

5.2. Resultados Estudio II

5.2.1. Estado clínico inicial de los pacientes con FM

Diecisiete participantes eran mujeres sanas controles (con una edad media de 49.71 ± 8.50 años) y diecisiete pacientes mujeres diagnosticadas con FM (con una edad media de 51.29 ± 7.22 años). Según el FIQ, los pacientes tenían en promedio, síntomas moderados y severos y déficits funcionales moderados y severos con 86.88 ± 3.28 . La intensidad media del dolor fue de 6/10 ($DE \pm 2$). Con relación a las variables sociodemográficas se muestra

en la Tabla 8 que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre sujetos sanos y pacientes.

Medidas	FM (<i>n</i> = 17)	Grupo control (<i>n</i> = 17)	Valor <i>p</i> Student T-Test muestras independientes
Edad	51.29 ± 7.22	49.71 ± 8.50	0.68
Dolor (NPRS)	6.00 ± 2.00	-	
FIQ	86.88 ± 3.28	-	

Tabla 8: Estadísticos descriptivos de variables demográficas del Estudio II (*n* = 34). Los datos se presentan como media (DE). Los pacientes de la muestra de FM presentan intensidades altas de dolor clínico en la escala numérica de calificación del dolor (NPRS), altos niveles de impacto de la enfermedad medidos con el *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ).

5.2.2. Reconocimiento de la lateralidad

Los pacientes con FM presentaron mayor tiempo de reacción que los sujetos sanos en la tarea de reconocimiento de lateralidad de manos (manos 20 imágenes, $t = 2.251$, $p < .031$, $d = 0.69$; manos 50 imágenes $t = 2.621$, $p < .013$, $d = 0.64$). La prueba *t* de Student mostró significación estadística para el tiempo de reacción al juzgar la lateralidad de las manos con un tamaño de efecto moderado.

El registro de las mediciones de la tarea de juicio de lateralidad derecha/izquierda contó las puntuaciones de aciertos de reconocimiento derecho/izquierdo (% de éxitos) y el tiempo de reacción utilizado para la respuesta.

El tiempo de reacción para las imágenes de manos cuando se mostraron 20 y 50 imágenes a los voluntarios sanos fue de 2.11 s y 2.37 s de media respectivamente (DE: 0.54 s y 0.45 s, respectivamente). En el grupo de pacientes con FM el tiempo de reacción fue mayor para cuando se mostraron imágenes de 20 manos 2.80s (DE: 1.15s) y cuando se mostraron imágenes de 50 manos y 3.01s (DE: 0.90s) con diferencias estadísticamente significativas para las dos tareas (manos 20 $t = 2.251$; $p < 0.01$; manos 50: $t = 2.621$; $p < 0.13$).

En el resto de las variables de medida de la discriminación de lateralidad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los datos se muestran en la Tabla 9

Medidas	FM	Grupo control	Valor <i>p</i> Student T-Test muestras independientes
ACC manos (20 imágenes)	84.85 ± 9.57	87.64 ± 6.92	0.377
ACC manos (50 imágenes)	84.41 ± 7.11	88.82 ± 6.82	0.074
RT manos (20 imágenes)	2.80 ± 1.15	2.11 ± 0.54	0.031*
RT manos (50 imágenes)	3.01 ± 0.90	2.37 ± 0.45	0.013*
ACC pies (20 imágenes)	89.55 ± 7.76	89.85 ± 4.87	0.896
ACC pies (50 imágenes)	87.11 ± 8.12	89.29 ± 6.59	0.397
RT pies (20 imágenes)	2.58 ± 1.27	2.00 ± 0.41	0.087
RT pies (50 imágenes)	2.72 ± 1.14	2.25 ± 0.58	0.137

Tabla 9: Comparación entre grupos de la tarea de reconocimiento de lateralidad del Estudio II. ACC = precisión en %, RT = tiempo de reacción en segundos, FM fibromialgia. Los resultados se muestran como media ± DE.

5.2.3. Síntomas de ansiedad

Las pacientes con FM obtuvieron puntuaciones más altas en la subescala de ansiedad HADS, indicativo de la presencia de síntomas de ansiedad moderados a severos en

comparación con los controles sanos. La prueba t de Student para muestras independientes reveló diferencias significativas entre grupos ($t= 3.405$; $p < 0.0001$, $d=3.25$) con un tamaño del efecto elevado. Los datos se muestran en la Tabla 10.

5.2.4. Síntomas de depresión

Las pacientes con FM tenían puntuaciones más altas en el BDI-II, lo que indica un trastorno depresivo con síntomas moderados o graves. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y sujetos sanos en el BDI-II ($t= 14.184$; $p < 0.0001$, $d=28.58$) con un tamaño del efecto alto. Las puntuaciones obtenidas por las participantes en el estudio se muestran en la Tabla 10.

5.2.5. Cogniciones acerca del catastrofismo ante el dolor

Las pacientes con FM mostraron características cognitivas de catastrofismo ante el dolor, obteniendo puntuaciones más altas en el PCS en comparación con el grupo control. La prueba t de Student para muestras independientes reveló diferencias significativas entre grupos ($t= 14.207$; $p < 0.0001$, $d=19.05$) con un tamaño del efecto alto. En las 3 dimensiones del catastrofismo ante el dolor, también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Indefensión ($t= 11,361$; $p < 0,0001$, $d=9.05$); Magnificación ($t= 5.712$; $p < 0.0001$, $d=3.17$); Rumiación ($t= 10.135$; $p < 0.0001$, $d=6.82$). Los datos completos obtenidos en el estudio se muestran en la Tabla 10.

5.2.6. Cogniciones acerca del miedo al movimiento

Las pacientes con FM mostraron creencias cognitivas negativas sobre el miedo al movimiento/ re-lesión obteniendo puntuaciones más altas en el TSK-11 en comparación con el grupo control ($t= 6.512$; $p < 0.0001$, $d=17.23$) con un tamaño del efecto alto. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y sujetos sanos en el TSK-11. Los datos se muestran en la Tabla 10.

Medidas	FM (n=17)	Grupo control (n=17)	p value Independent Samples Student T-test
Ansiedad	11.12 ± 2.54	7.88 ± .2.97	.002*
Depresión	38.35 ± 8,01	9.76 ± .2.19	.000*
Catastrofismo ante el dolor	33.82 ± 3.43	14.76 ± 4.33	.000*
Indefensión	16.06 ± 2.19	7.00 ± 2.44	.000*
Magnificación	6.65 ± 1.69	3.47 ± 1.54	.000*
Rumiación	11.12 ± 1.53	4.29 ± 2.31	.000*
Miedo al movimiento	31.76 ± 3.73	14.53 ± 10.25	.000*

Tabla 10: Comparación entre grupos de las variables psicológicas. Esta tabla muestra las diferencias entre los grupos en las variables psicológicas de ansiedad, depresión, dolor catastrofismo (incluyendo las tres dimensiones: indefensión, magnificación y rumiación). *Indica valores con un p-valor inferior a 0,05 (estadísticamente significativo).

5.2.7. Análisis de correlación

Después de examinar las relaciones bivariadas entre las variables psicológicas (depresión, ansiedad, catastrofismo ante el dolor y miedo al movimiento) y el tiempo de reacción y la capacidad de reconocimiento de lateralidad de los pacientes, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las variables psicológicas y el tiempo de reacción y el porcentaje de imagen correcta de manos y pies. Los resultados se pueden ver en la Tabla 11.

Medidas	Ansiedad	Depresión	Catastrofismo ante el dolor	Miedo al movimiento
ACC manos (20 imágenes)	-0.43	-0.42	-0.08	0.02
ACC manos (50 imágenes)	-0.33	-0.20	0.19	0.18
RT manos (20 imágenes)	-0.48	-0.30	-0.19	-0.45
RT manos (50 imágenes)	-0.28	-0.32	-0.22	0.43
ACC pies (20 imágenes)	-0.03	-0.04	0.06	-0.04
ACC pies (50 imágenes)	-0.37	-0.01	-0.02	0.28
RT pies (20 imágenes)	-0.13	-0.40	0.03	-0.41
RT pies (50 imágenes)	0.07	-0.28	0.00	-0.24

Tabla 11: Coeficientes de correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y variables psicológicas. Esta tabla muestra los coeficientes de correlación entre los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de lateralidad y las variables psicológicas. * Indica que la correlación es significativa al nivel $p < 0,05$. ACC= Precisión, RT=tiempo de reacción. No se encontró correlación entre la discriminación de la lateralidad de las extremidades y las variables psicológicas.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Esta Tesis Doctoral ha investigado la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y el dolor en pacientes con fibromialgia. A continuación, se discutirá acerca de los resultados de la presente Tesis Doctoral con los de otros estudios realizados en pacientes con FM y también con los de otras poblaciones que padecen dolor crónico.

6.1. Características de la muestra

6.1.1. Sociodemográficas

En cuanto a las variables descriptivas de las características sociodemográficas del **Estudio I** (edad: 52.43 ± 11.28) y **Estudio II** (edad: 51.29 ± 7.22) son similares a las del estudio realizado en la Comunidad de Madrid de Regal Ramos, 2017 en el cual la mayoría de las personas afectas de FM eran mujeres con una edad entre 46 y 60 años. En otro estudio llevado a cabo por Gayà et al., 2020 vieron que el pico de edad de la FM se presenta entre los 60 y 69 años de edad en la población española.

6.1.2. Estado clínico

En cuanto a la intensidad del dolor percibido y el impacto de la enfermedad en las pacientes que sufren FM en los 2 estudios realizados en la presente Tesis Doctoral muestran que los participantes con FM presentaron en la NPRS una intensidad de dolor de moderada a severa (en el **Estudio I**: 6.23 ± 1.99 , en el **Estudio II**: 6.00 ± 2.00) y una discapacidad severa debido al impacto de la FM (en el **Estudio I**: 88.04 ± 3.71 , en el **Estudio II**: 86.88 ± 3.28).

Los resultados obtenidos con respecto a la intensidad del dolor en la NPRS son similares al estudio poblacional de Tabach Apraiz et al., 2019, en el cual los pacientes con FM mostraban una media de intensidad de dolor en la NPRS de 7.29 ± 2.02 .

En cuanto a la puntuación obtenida en el FIQ, en el estudio de validación del cuestionario a la población española de Rivera & González, 2004 mostró una puntuación de 52 ± 11.5 que indican un impacto moderado de la enfermedad de FM. En otro estudio llevado a cabo por Monterde et al., 2004 en el cual también validaron el cuestionario FIQ a la población española obtuvieron unas puntuaciones medias de 70.8 ± 11.2 los cuales sugieren un impacto más severo de la FM en las capacidades funcionales de los pacientes.

Existe controversia a la hora de realizar investigaciones con cuestionarios autoadministrados en pacientes con FM. En la presente tesis doctoral los participantes mostraron puntuaciones elevadas (en el **Estudio I**: 88.04 ± 3.71 y en el **Estudio II**: 86.88 ± 3.28) que sugieren un grado severo de déficits funcionales debido al impacto de la enfermedad. Sin embargo, una posible explicación de que los resultados sean tan elevados y existan diferencias notables entre los resultados obtenidos en las puntuaciones del FIQ de la literatura científica previa, puede ser una magnificación de los síntomas por parte de las participantes con FM. Otra posible explicación sería que las pacientes que han participado en el presente estudio estuvieran mostrando su desconfianza ante un proceso de evaluación que pudiera cuestionar la veracidad de los síntomas asociados a la FM, o quizá el temor de que la gravedad de su estado clínico no quedara reflejado en los cuestionarios autoadministrados. Además, en el estudio de Capilla Ramírez et al., 2013 vieron que existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos en las puntuaciones autoinformadas del FIQ entre pacientes con FM que tienen litigios pendientes y pacientes con FM sin litigios pendientes. En el caso de los pacientes con FM que tenían litigios pendientes, estos autoinformaban de un estado de salud mucho peor. Por tanto, hay que tener cautela a la hora de interpretar los resultados de los cuestionarios autoadministrados ya que tienen un grado elevado de subjetividad y son susceptibles de sesgos en pacientes con FM.

6.1.3. Variables somatosensoriales

Los resultados mostrados en el **Estudio I** de esta tesis con respecto a las mediciones de las variables somatosensoriales son consistentes con los trabajos publicados previamente.

En la medición del umbral de dolor a la presión (UDP) los sujetos con FM obtuvieron valores más bajos que los sujetos sanos (2.03 ± 0.36 vs 3.38 ± 0.67) lo que es indicativo de la presencia de hiperalgesia mecánica. Las pacientes con FM presentan alteraciones en el procesamiento de dolor y este aspecto ha sido ampliamente estudiado en investigaciones previas en las cuáles también se encontraron evidencias de hiperalgesia mecánica medidas con el UDP (Terzi et al., 2015). Además, en la reciente investigación de Arroyo-Fernández et al., 2020 pusieron de manifiesto que el dolor referido inducido por la aplicación de una presión supraumbral del 120 % del UDP puede ser un biomarcador útil para evaluar los mecanismos de dolor sensibilizados en pacientes que padecen FM. Sin embargo, aún no se ha determinado la intensidad de estimulación

supraumbrales óptimas para provocar el dolor referido con una incomodidad mínima para los pacientes con FM. En el caso de la presente tesis, se ha decidido aplicar únicamente la medición del UDP en la porción superior del músculo trapecio ya que posteriormente se iba a realizar la prueba de modulación condicionada del dolor (MCD). En primer lugar, se había hipotetizado que, si se tomaban demasiadas mediciones del UDP en diferentes regiones corporales, cabía la posibilidad de activar los mecanismos analgésicos descendentes debido a la percepción de diferentes estímulos dolorosos agudos de presión y sesgar los resultados obtenidos en la prueba de MCD. Por otro lado, en el momento en el que se realizaron las mediciones del **Estudio I**, y debido a la situación sanitaria del COVID-19 se trató de minimizar dentro de lo posible el tiempo de evaluación necesario con cada participante.

En la medición de la MCD las pacientes con FM obtuvieron unas puntuaciones medias de 0.14 ± 0.14 mientras que en los sujetos sanos fue de 1.54 ± 0.45 . En el meta-análisis de O'Brien et al., 2018 se analizaron estudios realizados en pacientes con FM en los cuales midieron la MCD y revelaron que existe una diferencia significativa ($p < 0.001$; IC 95 % = -0.88 a -0.26) entre los individuos sanos y pacientes con FM lo que evidencia una alteración en los mecanismos inhibitorios del dolor (O'Brien et al., 2018). Las disfunciones en los mecanismos de modulación endógena del dolor podrían considerarse como un biomarcador característico de pacientes que sufren FM y debe ser tenido en cuenta tanto en el ámbito clínico como investigador. Sin embargo, la falta de estandarización de protocolos para medir la MCD es una limitación de esta herramienta de valoración del dolor. Existe una gran heterogeneidad en los procedimientos utilizados para generar el dolor del estímulo condicionante, pudiendo utilizarse de esta forma estímulos térmicos de calor o de frío o una compresión isquémica utilizando un esfingomanómetro.

6.1.4. Variables psicológicas

Los resultados obtenidos en el **Estudio II** de la presente tesis doctoral en cuanto a las mediciones de las variables psicológicas de los pacientes con FM son congruentes con la literatura científica previa. De esta manera, los pacientes con FM que participaron en el presente estudio obtuvieron puntuaciones en los cuestionarios BDI y HADS (subescala de ansiedad) que indican la presencia de síntomas moderados y severos de depresión y de ansiedad. Estas afecciones de la esfera afectiva-emocional del dolor es característica de

los pacientes con FM tal y como muestra el estudio de Bernik et al., 2013. Además, los participantes con FM que han participado en el estudio mostraron niveles elevados de catastrofismo ante el dolor (medido con PCS) y de miedo al movimiento (medido con TSK-11). La presencia de estas distorsiones cognitivas también son características de los pacientes con FM e influyen en la esfera cognitivo-conductual del dolor (Ellingson et al., 2018; Koçyigit & Akaltun, 2020; Lami et al., 2018; J. Lee et al., 2018; Leon-Llamas et al., 2022; Salvador et al., 2021).

6.1.5. Variables de la tarea de reconocimiento de lateralidad

Como se ha indicado previamente, en la presente tesis doctoral se mostraron en las tareas de reconocimiento de lateralidad series de 20 y de 50 imágenes de manos y de pies. La hipótesis de partida era que cuando los pacientes que sufren FM tuvieran que identificar un mayor número de imágenes realizarían peor la tarea debido a síntomas de fatiga o la dificultad para prestar atención o pérdida de concentración durante el procedimiento. Por otro lado, también se hipotetizó que las regiones corporales con una mayor representación cortical en el homúnculo sensitivo como es el caso de la mano serían susceptibles de experimentar un mayor deterioro y por tanto obtener peores resultados en la tarea de reconocimiento de lateralidad que aquellas regiones con menor representación en la corteza somatosensitiva como son los pies. Los resultados obtenidos en el **Estudio I** descartaron la hipótesis inicial de que habría diferencia significativa en los resultados obtenidos entre discriminar 20 y 50 imágenes en cuanto a precisión ($81.25\% \pm 11.95\%$ con 20 imágenes de manos vs $81.63\% \pm 7.98\%$ con 50 imágenes de manos y $85.50\% \pm 13.69\%$ con 20 imágenes de pies vs $84.03\% \pm 9.50\%$ con 50 imágenes de pies) y también en cuanto a tiempo de reacción ($2.79s \pm 0.95s$ con 20 imágenes de manos vs $3.02s \pm 0.81s$ con 50 imágenes de manos y $2.54s \pm 1.05s$ con 20 imágenes de pies vs $2.63s \pm 0.90s$ con 50 imágenes de pies). Sin embargo, el análisis estadístico secundario del **Estudio I** encontró correlación entre el porcentaje de aciertos en rondas de 50 imágenes de manos y en rondas de 50 imágenes de pies y la modulación condicionada del dolor. De esta forma, los pacientes que tenían peor capacidad para modular el dolor realizaban peor la tarea cuando debían de identificar un mayor número de imágenes.

Por otro lado, en los resultados obtenidos en el **Estudio II** sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el deterioro de la tarea de reconocimiento de lateralidad de manos, aunque esta diferencia no fue significativa cuando se mostraron

imágenes de pies. Estos resultados podrían confirmar la hipótesis de partida, y que esta diferencia pudiera ser debida a que la mano es una región corporal con una gran representación en el homúnculo sensitivo de Penfield (Morishita et al., 2020) y que de esta forma es susceptible de sufrir mayores alteraciones en el esquema corporal que otras regiones corporales con menor representación cortical como el pie. En otras investigaciones previas en poblaciones que sufren dolor crónico utilizaron la tarea de reconocimiento de lateralidad tanto para identificar una región corporal que coincidía con aquella en la que presentaban dolor como para discriminar la lateralidad de regiones corporales diferentes a las partes del cuerpo dolorosas encontrando alteraciones en ambas (Stanton et al., 2012).

Los resultados obtenidos muestran que la tarea de reconocimiento de lateralidad es una herramienta que permite evaluar de manera específica el esquema corporal, independientemente de la región corporal que presente dolor actualmente (como es el caso de los pacientes con FM que presentan dolor crónico generalizado) y hay indicios de que las tareas que muestran partes del cuerpo con áreas cerebrales con mayor representación somatotópica como la mano son más susceptibles de sufrir alteraciones.

Los estudios previos muestran una heterogeneidad en este aspecto, por lo que es necesario establecer protocolos estandarizados para optimizar el uso de la tarea de reconocimiento de lateralidad en el ámbito clínico e investigador.

La mayoría de las imágenes que aparecen en la aplicación muestran miembros sanos, sin embargo, en algunas ocasiones en el modo de dificultad “contexto” aparecen imágenes en las que aparecen manos o pies que sufren algún tipo de daño (por ejemplo puede aparecer una imagen de una mano con sangre, otra imagen de un miembro con heridas, una imagen de una mano con una venda, etc.). Por defecto, las imágenes en las que se muestran miembros que sufren algún tipo de dolor aparecen de manera aleatoria y no existe la posibilidad de configurarlo para que se muestren solamente imágenes de miembros sanos o que se muestren solamente imágenes de miembros que sufren algún tipo de lesión. Sería muy interesante para futuras investigaciones que el software de la aplicación permitiera la opción de elegir un modo u otro y observar cómo esto puede influir en los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de lateralidad. En el estudio de W. J. Lee et al., 2017 mostraban expresiones faciales negativas en pacientes

con síndrome de dolor regional complejo (SDRC). En su análisis vieron que era más difícil discriminar imágenes que muestran sentimientos de dolor o de tristeza en los pacientes que sufrían SDRC en comparación con sujetos sanos. La cara es una región corporal con una alta representación según la representación del homúnculo sensitivo de Penfield y por ello podría ser una de las regiones corporales donde más especificidad se podría obtener del estado del esquema corporal junto con las discriminaciones de lateralidad de la mano. Además, los resultados obtenidos recientemente por Fernandes-Magalhaes et al., 2022 en pacientes con FM han demostrado que existen sesgos atencionales cuando se muestran expresiones faciales de dolor. Estos hallazgos sugieren un déficit en los mecanismos atencionales de los pacientes con FM para procesar la información relacionada con el dolor.

6.2. Reconocimiento de la lateralidad y dolor en el síndrome de fibromialgia.

Los resultados de la presente tesis doctoral en cuanto al deterioro de la capacidad de reconocimiento de lateralidad en pacientes con FM están en línea con la literatura científica previa. El presente trabajo aumenta el conocimiento actual al profundizar en el estudio de las variables somatosensoriales del dolor (UDP y MCD) y de las variables psicológicas y correlacionarlas con la tarea de reconocimiento de lateralidad.

En el estudio de Martínez et al., 2019 se evaluó la tarea de discriminación de lateralidad en pacientes con FM. Las características sociodemográficas de las participantes fueron similares a las de las participantes de la presente tesis doctoral, sin embargo, el tamaño muestral de su estudio fue menor (14 mujeres con FM y 14 mujeres sanas). En cuanto a la metodología empleada utilizaron solamente la tarea de discriminación de lateralidad de manos y mostraron 30 imágenes durante un tiempo máximo de 10s, mostrando previamente una imagen de prueba para familiarizarse con la tarea. Sus resultados mostraron un 75.38% de aciertos y 2.58s de tiempo de reacción. Una diferencia respecto al presente estudios es que evaluaron también la discriminación entre dos puntos, las sensaciones evocadas durante la estimulación mecánica con filamentos de Von Frey de 300g en las regiones corporales más dolorosas y las sensaciones extrañas que pudieran sentir durante la realización de movimientos y su visualización en un espejo. Sin embargo, una limitación de su trabajo fue que no correlacionaron esas variables entre sí para estudiar si, por ejemplo, cuando la capacidad de reconocer la lateralidad está alterada, también disminuye la capacidad de discriminar dos puntos o empeoran las sensaciones

evocadas durante estimulación mecánica con filamentos de Von Frey o aparecen más sensaciones extrañas durante la visualización de un movimiento en el espejo.

En el presente trabajo la tarea de reconocimiento de lateralidad se hizo en rondas de 20 imágenes y de 50 imágenes y se debían de discriminar la lateralidad de manos y pies. Además, en nuestra investigación se profundizó en el estudio de los aspectos relacionados con el dolor (UDP y MCD) y las variables psicológicas correlacionándolas con la tarea de reconocimiento de lateralidad. Los resultados obtenidos están en línea con los obtenidos en la investigación de Martínez et al., 2019, lo cual aumenta la literatura científica actual sobre la tarea de reconocimiento de lateralidad y FM. El deterioro de esta capacidad se considera indicativo de alteraciones en el esquema corporal de los pacientes con FM.

En **Tabla 12** se muestra una comparativa de la metodología empleada y de los resultados entre el presente estudio y el de Martínez et al, 2019.

	Martínez et al 2019	Estudio I	Estudio II
Número de participantes	28	60	34
Edad	50.14±12.47	52.43 ± 11.28	51.29 ± 7.22
Intensidad del dolor	Escala visual analógica (EVA): 8.89±1.05	Escala numérica de calificación del dolor (NPRS): 6.23 ± 1.99	Escala numérica de calificación del dolor (NPRS): 6.00 ± 2.00
Impacto funcional (FIQ)	88.38±10.19	88.04 ± 3.71	86.88 ± 3.28
Tarea reconocimiento lateralidad	Discriminar 30 imágenes de manos	Discriminar 20 y 50 imágenes de manos y de pies	Discriminar 20 y 50 imágenes de manos y de pies
Otras variables de medición	Discriminación entre dos puntos,	Umbral de dolor a la presión,	Ansiedad, depresión,

	estimulación mecánica con filamentos de Von Frey y sensaciones extrañas visualizando un movimiento en espejo	modulación condicionada del dolor y sensaciones evocadas durante la tarea de reconocimiento de lateralidad	catastrofismo ante el dolor y miedo al movimiento
Análisis de correlación entre variables	No	Sí	Sí

Tabla 12: comparativa entre la metodología empleada y resultados obtenidos en la presente tesis doctoral y la investigación de Martínez et al, 2019.

Una de las fortalezas de la presente investigación es el hecho de haber realizado diferentes análisis estadísticos secundarios que correlacionen las variables de estudio entre sí para de esta manera tratar de profundizar en la relación existente entre el dolor y las variables psicológicas con el deterioro de la tarea de reconocimiento de lateralidad. A continuación, se analiza la interpretación de estos hallazgos.

6.2.1. Correlación con las variables somatosensoriales

Inicialmente se hipotetizó que aquellos pacientes que presentasen una mayor hiperalgesia mecánica o una peor capacidad para modular el dolor obtendrían peores resultados en la tarea de reconocimiento de lateralidad que las personas con menor alteración de las variables somatosensoriales debido a que los procesos neurofisiológicos necesarios para realizar correctamente la tarea de reconocimiento de lateralidad podrían verse alterados por el dolor. En el caso de la hiperalgesia mecánica medida mediante el UDP no se encontró correlación entre este y la capacidad para discriminar la lateralidad. Con la prueba del UDP se ponen en marcha las vías nerviosas relacionadas con la transmisión (tractos espinotalámicos) y procesamiento del dolor (áreas cerebrales implicadas en la percepción del dolor agudo, fundamentalmente la corteza somatosensitiva primaria). El hecho de no encontrar correlación entre el UDP y la discriminación de lateralidad en pacientes con FM nos resultó sorprendente debido a que se podía pensar que aquellos

pacientes con FM que procesan peor el dolor tendrían mayores dificultades para discriminar la lateralidad de imágenes debido a que las redes neurales encargadas de realizar la tarea de reconocimiento de lateralidad estarían “contaminadas” por el dolor. De esta forma y de acuerdo con nuestros resultados obtenidos, de cara al ámbito clínico no se puede establecer predicciones entre el UDP y la tarea de reconocimiento de lateralidad, por lo que se recomienda evaluar ambas de manera separada.

En el caso de las disfunciones en la modulación del dolor medidas con el paradigma de la MCD, sí se cumplió la hipótesis inicial y se encontró una correlación fuerte cuando los pacientes con FM tenían que discriminar 50 imágenes de manos y 50 imágenes de pies. Con la prueba de la MCD se trató de evaluar la capacidad de un individuo para generar analgesia de manera endógena. Con esta intervención se ponen en marcha los mecanismos inhibitorios difusos del dolor y la principal vía nerviosa es el fascículo dorsolateral (tracto rafe-espinal). El hecho de encontrar una correlación entre el deterioro del reconocimiento de lateralidad y la MCD es interesante en el ámbito clínico ya que en aquellos pacientes que obtengan peores resultados en la tarea de reconocimiento de lateralidad, se podría sospechar que sufren también alteraciones en la MCD. Por último, la reciente investigación de Serrano et al., 2022 apoya los resultados obtenidos en el presente trabajo, ya que, en su estudio, realizado en pacientes con FM, vieron que existe una asociación entre la disfunción de los sistemas inhibitorios del dolor y el mayor deterioro cognitivo que presentan los pacientes con FM. Por tanto, estos hallazgos nos hacen pensar que para que se pueda procesar correctamente la información sensitiva entrante, es necesario también que el sistema inhibitorio funcione adecuadamente.

6.2.2. Correlación con variables psicológicas

La hipótesis inicial era que las pacientes que presentasen síntomas severos de ansiedad y depresión y/o cogniciones catastrofistas ante el dolor o de miedo al movimiento, realizarían peor la tarea de reconocimiento de lateralidad que las personas que no presenten estas afecciones en la esfera emocional y cognitiva del dolor. Para ello se llevó a cabo el **Estudio II**. A priori la hipótesis inicial pareció confirmarse, ya que los resultados iniciales del estudio mostraron un aumento en el tiempo de reacción de los pacientes con FM para discriminar la lateralidad de manos cuando se mostraban 50 imágenes. En el estudio de Moseley, 2004 hipotetizaron que el aumento en el tiempo de

reacción para discriminar la lateralidad podría deberse a un proceso protector de evitación del dolor característico de los pacientes con dolor crónico (cuando se hace la tarea de reconocimiento de lateralidad se activan áreas cerebrales similares a las que se activan cuando se ejecuta un movimiento). Sin embargo, los resultados del análisis estadístico secundario de correlación del **Estudio II** descartaron nuestra hipótesis inicial ya que el análisis de correlación no mostró ninguna correlación significativa entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y las variables psicológicas. A pesar de que se han investigado previamente la influencia de los aspectos psicológicos en el dolor en pacientes con FM, los hallazgos de la presente tesis doctoral muestran que estos no influyen en la destreza para realizar la tarea de reconocimiento de lateralidad.

6.2.3. Sensaciones extrañas durante la tarea.

La hipótesis inicial del presente trabajo era que, si algún sujeto sentía dolor durante la realización de la tarea de reconocimiento de lateralidad, obtendría peores resultados que aquellas personas que no sentían ningún tipo de sensación dolorosa durante la realización de la tarea. En el **Estudio I** tras finalizar la tarea de reconocimiento de lateralidad se les preguntó a las pacientes si habían sentido algún tipo de sensación dolorosa o extraña durante el procedimiento. Ningún paciente sintió una sensación dolorosa y tan solo 7 personas refirieron un aumento de su temperatura corporal. Nosotros hipotetizamos que este aumento de temperatura puede deberse a un aumento en los niveles de ansiedad de estos pacientes durante la realización de la tarea. Sin embargo, no se realizaron protocolos estandarizados para poder demostrar a qué se debieron exactamente estos cambios y tan solo se recogieron los datos cualitativos de las respuestas de los participantes. Por otro lado, de acuerdo con la naturaleza de la tarea de reconocimiento de lateralidad, es coherente que ningún participante refiriese dolor durante su realización ya que se trata de una acción implícita la cual los participantes realizan sin darse cuenta. De esta manera, imaginan mover mentalmente el miembro que deben de identificar sin darse cuenta de que están haciendo esta tarea. En poblaciones que sufren dolor crónico es posible que el solo hecho de imaginar un movimiento pueda hacer que los pacientes sufran algún tipo de dolor, lo que podría influir negativamente en los resultados de la tarea de reconocimiento de lateralidad. Sin embargo, también se descarta esta hipótesis y aumenta la evidencia científica actual para diseñar futuros ensayos clínicos aleatorizados en los cuáles se utilice la tarea de reconocimiento de lateralidad como herramienta terapéutica en fases iniciales del tratamiento del dolor crónico de pacientes con FM ya que el

procedimiento de la tarea de reconocimiento de lateralidad no evoca ningún tipo de sensación dolorosa en pacientes con FM que pudiera agravar su sintomatología.

6.3. Reconocimiento de la lateralidad y dolor en otras poblaciones que sufren dolor crónico

La tarea de reconocimiento de lateralidad se ha utilizado previamente para el abordaje del dolor que presentan otras poblaciones que sufren dolor crónico. A continuación, se discutirán algunos de los resultados obtenidos en el presente trabajo con los de otras poblaciones en las cuáles se tomaron medidas de estudio similares a las de la presente tesis doctoral.

6.3.1. Deterioro del reconocimiento de lateralidad en otras poblaciones de dolor crónico

Los resultados de esta tesis doctoral muestran un deterioro en la capacidad para discriminar la lateralidad de imágenes de manos y de pies en pacientes con FM. Los hallazgos muestran un menor número de aciertos y un aumento en el tiempo de reacción en el grupo de pacientes con FM en comparación con sujetos sanos.

La literatura científica previa es heterogénea con respecto al deterioro del reconocimiento de la lateralidad en diferentes poblaciones que sufren dolor crónico.

Los resultados del presente trabajo están en línea con los mostrados en el estudio de Schmid & Coppeters, 2012, el cuál fue realizado en pacientes con síndrome de túnel carpiano y mostraron un deterioro de la capacidad de reconocer la lateralidad de imágenes de manos. En su estudio, los pacientes con síndrome de túnel carpiano obtenían un número de aciertos significativamente menor que los participantes del grupo control, aunque mostraron tiempos de reacción similares.

Resultados similares se han encontrado en los estudios realizados en pacientes con artrosis y dolor del miembro inferior realizados por Stanton et al., 2012, 2013. Los pacientes con artrosis obtuvieron un menor número de aciertos y mostraron un mayor tiempo de reacción cuando trataban de identificar imágenes de pies.

Existe evidencia científica que refuerza el deterioro de la capacidad de reconocer la lateralidad en poblaciones con dolor crónico como son los pacientes que sufren SDRC tal y como lo muestra el estudio de Reinersmann et al., 2010 en el que los pacientes con SDRC mostraron un tiempo de reacción mayor a la hora de discriminar la lateralidad en comparación con sujetos sanos.

Por otro lado, existe evidencia contradictoria en cuanto al deterioro de la tarea de reconocimiento de lateralidad en pacientes que sufren dolor lumbar crónico. Los estudios de Bowering et al., 2014; Bray & Moseley, 2011 muestran que los pacientes que padecen esta patología realizan peor la tarea de reconocimiento de lateralidad (menor número de aciertos y mayor tiempo de reacción) cuando se les mostraron imágenes del tronco y de manos. Por el contrario, en el estudio de Linder et al., 2016 no encontraron alteraciones de esta capacidad al mostrar imágenes de pies y del tronco.

Por último, también existen contradicciones en pacientes que sufren dolor cervical crónico. En el estudio de Pedler et al., 2013 realizado en pacientes que han sufrido un latigazo cervical no se encontraron alteraciones en la tarea de reconocimiento de lateralidad de imágenes de la región cervical y de pies, mientras que en el estudio de Elsig et al., 2014 en pacientes con dolor cervical sí se encontró una disminución en el porcentaje de aciertos cuando trataban de discriminar imágenes de partes del cuerpo (no se especificó la región corporal que debían identificar).

6.3.2. Correlación de la tarea de reconocimiento de lateralidad con otras variables de medición en otras poblaciones de dolor crónico

Para tratar de comprender la relación entre el deterioro de la capacidad para reconocer la lateralidad y el dolor, en la presente tesis doctoral se llevaron a cabo análisis de correlación entre las diferentes medidas de estudio. En el **Estudio I** se profundizó en la relación existente entre las variables somatosensoriales y la tarea de reconocimiento de lateralidad. En cuanto a la hiperalgesia mecánica medida con el UDP en el presente estudio no se encontró correlación al igual que sucedió en el estudio de Pedler et al., 2013.

Por otro lado, en cuanto a la correlación realizada entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y la MCD, según nuestro conocimiento de la literatura científica actual, el presente trabajo es el primero que analiza este aspecto. Los resultados obtenidos sugieren

que existe una correlación entre el porcentaje de aciertos (cuando se mostraron 50 imágenes de manos y de pies) y el funcionamiento del sistema inhibitorio de los pacientes con FM. De esta forma, aquellos pacientes que presentan mayores alteraciones en la modulación del dolor también muestran un mayor número de errores al discriminar la lateralidad, lo que pone de manifiesto la relación existente entre el estado del esquema corporal y el funcionamiento de los sistemas inhibitorios descendentes del dolor.

Con respecto al análisis de correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y las variables psicológicas investigadas en el **Estudio II**, son escasas las publicaciones previas en las cuáles se hayan evaluado los aspectos psicológicos en los cuáles los participantes tuvieran que realizar la tarea de reconocimiento de lateralidad. En el estudio de Elsig et al., 2014 realizado en pacientes con dolor cervical, correlacionaron la tarea de reconocimiento de lateralidad con el Cuestionario de Creencias de Miedo-Evitación sin encontrar correlación estadísticamente significativa. En el estudio de W. J. Lee et al., 2017 los pacientes con SDRC mostraron un aumento en el tiempo de reacción ante expresiones faciales en las cuales el labio superior estaba elevado (la cuál es una expresión facial que muestra una emoción negativa). En esta investigación también se evaluó la sintomatología depresiva de estos pacientes (utilizando la escala BDI). Sin embargo, no realizaron un análisis secundario de correlación para profundizar en la potencial relación entre la tarea cognitiva y los aspectos psicosociales. Por último, en el estudio de Pedler et al., 2013 en pacientes con dolor de cuello y trastornos asociados al latigazo cervical, no encontraron correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y la escala de síntomas de estrés postraumático.

6.4. Implicaciones neurofisiológicas del reconocimiento de la lateralidad y el síndrome de fibromialgia

Los procesos neurofisiológicos que tienen lugar durante la realización de la tarea de reconocimiento de lateralidad fueron descritos por Parsons, 2001 usando técnicas de imagen basadas en PET. En el capítulo 1.3.1. de la introducción de la presente tesis doctoral se detallan las áreas cerebrales que se activan en cada momento durante la realización de la tarea. Por otro lado, también se describieron en el capítulo 1.2.6. de la introducción de la presente tesis doctoral las regiones del SNC que han mostrado alteraciones en la transmisión, el procesamiento y la modulación del dolor de los pacientes que sufren FM.

La hipótesis de partida era que, debido las alteraciones que presentan los pacientes con FM, también se vería afectada la capacidad para realizar la tarea cognitiva de reconocimiento de lateralidad. Se pensó principalmente que se debería a la activación de múltiples áreas cerebrales que tienen lugar durante el procedimiento de discriminar la lateralidad de imágenes de partes del cuerpo y que en pacientes con FM no funcionan correctamente. Además, debido al dolor crónico, en la corteza S1, la representación cortical en el homúnculo de Penfield de una región corporal puede sufrir una reorganización neuroplástica. Esta neuroplasticidad maladaptativa es mayor cuanto mayor es el dolor y la duración de este (W. Kim et al., 2017; Krigolson et al., 2006). Estas alteraciones podrían explicar en parte por qué las mujeres con FM tienen peor capacidad para discriminar la lateralidad de imágenes corporales.

Por otro lado, es conocido que los factores psicológicos también pueden influir en el funcionamiento de áreas cerebrales que están implicadas en el procesamiento de dolor.

Según la literatura científica actual, se han encontrado relaciones entre variables psicológicas y alteraciones funcionales en la actividad cerebral. Los estudios de Timmers et al., 2022 encontraron que los altos niveles de cogniciones catastrofistas ante el dolor se correlacionaban con la conectividad de la amígdala inferior izquierda, con la circunvolución supramarginal (giro parietal inferior), y con el aumento de la conectividad de la amígdala izquierda con el hipocampo, el cuerpo estriado dorsal y las áreas motoras y paracinguladas corticales. El estudio concluye que la conectividad funcional en estado de reposo entre la amígdala izquierda y la corteza parietal inferior nos permite comprender la relación entre las cogniciones catastrofistas del dolor y el aprendizaje de amenazas y seguridad. Además, en el estudio de Terry et al., 2022 encontraron hallazgos que relacionan la conectividad funcional en reposo de áreas cerebrales del lóbulo frontal como la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl), el lóbulo insular y la corteza somatosensorial primaria con los efectos de catastrofismo y su influencia en la experiencia del dolor.

En cuanto al miedo al dolor relacionado con el movimiento, los estudios con RMf de Barber Foss et al., 2022 mostraron que un mayor miedo al dolor relacionado con el movimiento se asociaba con una mayor actividad neuronal entre el cerebelo y el lóbulo

frontal. También en el estudio de Ihara et al., 2019 los pacientes presentaron una mayor conectividad funcional entre la CPFdl derecha y la corteza insular anterior derecha, correlacionada con niveles más altos de miedo al dolor relacionado con el movimiento.

En cuanto a los estados emocionales negativos de ansiedad o depresión, según el estudio de Etkin et al., 2011 estos estímulos activan una red de áreas cerebrales, incluida la corteza prefrontal medial (CPFm) y la CCA.

Inicialmente, la hipótesis de partida de este trabajo era que estos factores psicológicos podrían influir en la tarea de reconocimiento de lateralidad. Sin embargo, en la presente tesis doctoral, el análisis de correlación del **Estudio II** no mostró esta relación. Pensamos que esto puede deberse a la naturaleza de la tarea de reconocimiento de lateralidad, ya que se trata de una acción implícita en la cual el participante no es consciente de que mentalmente está realizando un movimiento del miembro que debe de identificar. A pesar de que inicialmente cuando se presenta el estímulo visual en la tarea de reconocimiento de lateralidad existe una activación de la CCA y los pacientes con FM pueden presentar alteraciones en esta región cerebral, según los resultados de obtenidos en este trabajo, esta potencial alteración no es determinante en los resultados obtenidos en la tarea de reconocimiento de lateralidad.

6.5. Aplicaciones para la práctica clínica

A pesar de que los criterios del 2011 del CAR permiten diagnosticar correctamente al 88.1% de los pacientes con FM que ya habían sido diagnosticados de FM con los criterios iniciales de 1990 (Moyano et al., 2015; Wolfe et al., 2010) , el continuo avance en el conocimiento de las neurociencias permite utilizar nuevos métodos para la valoración de pacientes que sufren dolor crónico con una mayor precisión. El gasto sanitario actual de pacientes que sufren FM se estima en 5000€ al año por cada paciente en España en el año 2008 (Sicras et al., 2009). Por lo tanto, es necesario encontrar nuevos biomarcadores que agilicen el tiempo y optimicen los recursos necesarios para el diagnóstico definitivo de FM. Estos biomarcadores serían también útiles para realizar un seguimiento de los pacientes que sufren dolor crónico o para identificar mecanismos fisiopatológicos alterados en cada individuo y poder establecer de este modo dianas terapéuticas para cada caso.

Según los resultados obtenidos en esta tesis doctoral y de los estudios previamente publicados, existe evidencia científica que sugiere que la tarea de reconocimiento de lateralidad podría considerarse un biomarcador de las alteraciones en el esquema corporal que presentan las pacientes con FM. Se podría utilizar esta herramienta tanto en futuras investigaciones como en el ámbito clínico para medir el estado clínico inicial de las pacientes con FM y para evaluar los efectos que podrían tener diferentes métodos de tratamiento en esta tarea; especialmente aquellas terapias enfocadas en la imaginación motora (imaginación motora explícita u observación de acciones) o tratamientos que impliquen la activación de múltiples vías sensoriales como puede ser el ejercicio con realidad virtual.

Por otro lado, la tarea de reconocimiento de lateralidad ha sido ampliamente utilizada como herramienta terapéutica dentro de fases iniciales de programas de imaginación motora graduada en otras poblaciones que sufren dolor crónico (Bowering et al., 2013). Sin embargo, en la actualidad, no existen estudios en los que se haya utilizado el reconocimiento de la lateralidad como herramienta terapéutica en pacientes que sufren FM. Según la evidencia científica actual en otras poblaciones de dolor crónico, la tarea de reconocimiento de lateralidad consigue disminuir de media 2.18 puntos en las NPRS según la revisión de Yap & Lim, 2019 . Además, y según los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, el hecho de que los pacientes con FM realicen este procedimiento de manera indolora sería muy útil sobretodo en las fases iniciales del tratamiento del dolor crónico o en fases en las cuáles los pacientes con FM están sufriendo una crisis de dolor agudo.

Por último, investigaciones previas en otras poblaciones de dolor crónico han utilizado la tarea de reconocimiento de lateralidad como una herramienta diagnóstica. En el caso de pacientes amputados, según el estudio de Wong & Wong, 2018 el deterioro en la capacidad de reconocimiento de lateralidad permite identificar a los pacientes que sufrirán dolor de miembro fantasma. Este trabajo previo se realizó de manera retrospectiva y esa es la principal limitación del estudio. Sin embargo, no debe desestimarse la idea de diseñar futuros estudios longitudinales que corroboren esta correlación con un nivel de evidencia superior. El potencial uso de la tarea de reconocimiento de lateralidad como herramienta de predicción del dolor sería muy interesante para aquellos pacientes que aún no han mostrado síntomas y signos

característicos de pacientes que sufren dolor crónico (sintomatología compatible con dolor de tipo nociplástico o la evidencia de alteraciones en los sistemas inhibitorios descendentes del dolor) y que son susceptibles de padecerlo en el futuro.

6.6. Limitaciones

El presente trabajo presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, debe tenerse en cuenta que los resultados mostrados corresponden a personas que viven en España en la Comunidad Autónoma de Madrid. Los aspectos culturales, relacionados con la raza o la edad podrían ser susceptibles de influenciar la experiencia del dolor por lo que hay que tener cautela a la hora de extrapolar los resultados de esta tesis a la población mundial.

La limitación que puede considerarse más importante es el hecho de que las mediciones llevadas a cabo en los **Estudios I y Estudio II** fueron llevadas a cabo sin cegamiento del investigador que debía realizarlas y por lo tanto conocía el grupo al que pertenecían los participantes.

Otra limitación importante fue que los pacientes con fibromialgia no dejaron de tomar su medicación habitual y desconocemos la influencia que este hecho pudo tener a la hora de realizar la tarea de reconocimiento de lateralidad. Es habitual en esta población el tratamiento del dolor crónico mediante diferentes fármacos analgésicos como pueden ser aquellos que corresponden al grupo farmacológico de los opiáceos, los ansiolíticos o los antidepresivos, los cuáles pueden causar efectos secundarios diversos como dificultad para concentrarse o somnolencia además de influir en su experiencia de dolor percibido actual o en su capacidad de procesar y modular el dolor.

No se realizaron medidas relacionadas con la actividad física para determinar si podrían estar asociadas con la capacidad de reconocer la lateralidad en los pacientes con fibromialgia. Estudios previos han encontrado que las personas que realizan algún tipo de actividad física tienen una mayor capacidad para reconocer la lateralidad.

Podemos señalar los siguientes aspectos de limitaciones específicas de los estudios originales.

- En el **Estudio I** no se midieron los aspectos emocionales y cognitivos que presentaban los sujetos de estudio. Los síntomas de ansiedad y de depresión, así como las distorsiones cognitivas negativas acerca del catastrofismo ante el dolor y sobre el miedo al movimiento pueden influir en la percepción del dolor.
- En el **Estudio I** la variable de medición cuantitativa de las sensaciones evocadas durante la tarea de reconocimiento de lateralidad no es una herramienta de medición previamente validada.
- En el **Estudio II** el tamaño de la muestra del Estudio II (n=34) fue reducido y para realizar el análisis de correlación hubo que utilizar test estadísticos no paramétricos (Rho de Spearman). Un tamaño muestral superior podría haber aportado resultados y conclusiones de un carácter más definitivo.

6.7. Futuras líneas de investigación

Tras finalizar esta tesis doctoral, surgen nuevas cuestiones que nuestro grupo de investigación abordará en el futuro para ampliar el conocimiento sobre el esquema corporal, la fibromialgia y el dolor. De este modo, se proponen las siguientes líneas de investigación:

- Estudios que validen la tarea de reconocimiento de lateralidad como un instrumento de medición en pacientes con FM tanto en el ámbito clínico como investigador. Para ello deben diseñarse estudios que tengan como objetivo determinar las propiedades psicométricas de la tarea de reconocimiento de lateralidad en los pacientes con FM.
- Estudios que utilicen la tarea de reconocimiento de lateralidad como herramienta de valoración en pacientes con FM. Para ello deben llevarse a cabo ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con FM en los cuáles se hagan mediciones de la tarea de reconocimiento de lateralidad antes y después de una intervención terapéutica y evaluar si hay cambios.

- Estudios que utilicen la tarea de reconocimiento de lateralidad como herramienta de tratamiento en pacientes con FM. Para ello deben llevarse a cabo ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con FM que evalúen los potenciales efectos analgésicos de la tarea de reconocimiento de lateralidad (de manera aislada o dentro de programas de imaginería motora graduada) sobre diferentes variables de medición como pueden ser la NPRS, el FIQ, o variables somatosensoriales del dolor como el UDP o la MCD.
- Estudios que correlacionen otras variables de medición dirigidas a evaluar el esquema corporal como pueden ser la discriminación de dos puntos y la tarea de reconocimiento de lateralidad.
- Estudios que correlacionen la tarea de reconocimiento de lateralidad con otras variables de medición que evalúen alteraciones en el procesamiento del dolor diferentes a las estudiadas en la presente tesis doctoral como pueden ser la alodinia mediante filamentos de Von Frey o la sumación temporal utilizando diferentes estimulaciones repetidas con un algómetro de presión digital. Se puede realizar llevando a cabo estudios de corte transversal.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Los resultados e interpretaciones expuestas en la presente tesis doctoral permiten establecer algunas conclusiones sobre la relación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad, el dolor y el síndrome de fibromialgia.

- Los datos del presente trabajo confirman que los pacientes con fibromialgia realizan peor la tarea de reconocimiento de lateralidad de manos y de pies que las personas sanas.
- En los pacientes con fibromialgia existe una correlación fuerte entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y la capacidad para modular el dolor, indicando que los resultados obtenidos en esta tarea cognitiva dependen del buen funcionamiento de los sistemas inhibitorios del dolor.
- El proceso de imaginería motora implícita que deben realizar los pacientes con fibromialgia para discriminar la lateralidad de imágenes corporales no evoca ningún tipo de sensación dolorosa que pudiera influir en los resultados de la tarea.
- La discriminación de regiones corporales con mayor representación en el homúnculo sensitivo de la corteza somatosensitiva primaria como la mano puede resultar más costoso para pacientes con fibromialgia que regiones corporales con menor representación cortical como es el pie.
- No existe correlación entre la tarea de reconocimiento de lateralidad y los aspectos psicológicos (ansiedad, depresión, catastrofismo ante el dolor y miedo al movimiento) que presentan los pacientes con fibromialgia, aspecto que podría deberse a la naturaleza implícita de la tarea.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, *1000*(1–2), 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Anderson, W. S., Weiss, N., Lawson, H. C., Ohara, S., Rowland, L., & Lenz, F. A. (2011). Demonstration of motor imagery movement and phantom movement-related neuronal activity in human thalamus. *Neuroreport*, *22*(2), 88–92. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328342c98a>
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. v, Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., Starck, L. O., & Keck, P. E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *50*(3), 944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
- Arroyo-Fernández, R., Bravo-Esteban, E., Doménech-García, V., & Ferri-Morales, A. (2020). Pressure-Induced Referred Pain as a Biomarker of Pain Sensitivity in Fibromyalgia. *Pain Physician*, *23*(4), E353–E361. <https://doi.org/10.36076/ppj.2020/23/e353>
- Balfour, W. (1815). Observations on the Pathology and Cure of Rheumatism. *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, *11*(42), 168–187.
- Barber Foss, K. D., Slutsky-Ganesh, A. B., Diekfuss, J. A., Grooms, D. R., Simon, J. E., Schneider, D. K., Jayanthi, N., Lamplot, J. D., Hill, D., Pombo, M., Wong, P., Reiter, D. A., & Myer, G. D. (2022). Brain Activity During Experimental Knee Pain and Its Relationship With Kinesiophobia in Patients With Patellofemoral Pain: A Preliminary Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Journal of Sport Rehabilitation*, *31*(5), 589–598. <https://doi.org/10.1123/JSR.2021-0236>
- Beard, G. M. (1880). A Practical Treatise on Nervous Exhaustion, (Neurasthenia;) Its Symptoms, Nature, Sequences, Treatment. *American Journal of Psychiatry*, *36*(4), 521-a-526. <https://doi.org/10.1176/ajp.36.4.521-a>
- Bernik, M., Sampaio, T. P. A., & Gandarela, L. (2013). Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: combined medical and psychological treatment. *Current Pain and Headache Reports*, *17*(9). <https://doi.org/10.1007/S11916-013-0358-3>
- Boland, E. W. (1947). Psychogenic Rheumatism: The Musculoskeletal Expression of Psychoneurosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *6*(4), 195–203.
- Bowering, K. J., Butler, D. S., Fulton, I. J., & Moseley, G. L. (2014). Motor imagery in people with a history of back pain, current back pain, both, or neither. *The Clinical Journal of Pain*, *30*(12), 1070–1075. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000066>
- Bowering, K. J., O'Connell, N. E., Tabor, A., Catley, M. J., Leake, H. B., Moseley, G. L., & Stanton, T. R. (2013). The effects of graded motor imagery and its components on chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, *14*(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.007>
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., Saraiva, F., Nacci, F., Thomas, E., Caubère, J.-P., le Lay, K., Taieb, C., & Matucci-Cerinic, M. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *39*(6), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.003>
- Bray, H., & Moseley, G. L. (2011). Disrupted working body schema of the trunk in people with back pain. *British Journal of Sports Medicine*, *45*(3), 168–173. <https://doi.org/10.1136/bjism.2009.061978>

- Breckenridge, J. D., McAuley, J. H., Butler, D. S., Stewart, H., Moseley, G. L., & Ginn, K. A. (2017). The development of a shoulder specific left/right judgement task: Validity & reliability. *Musculoskeletal Science & Practice*, *28*, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2017.01.009>
- Briggs, S. D., Raz, N., & Marks, W. (1999). Age-related deficits in generation and manipulation of mental images: I. The role of sensorimotor speed and working memory. *Psychology and Aging*, *14*(3), 427–435.
- Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *71*(5), 566–573. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a32da0>
- Burgunder, J. M. (1998). Pathophysiology of akinetic movement disorders: a paradigm for studies in fibromyalgia? *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, *57 Suppl 2*, 27–30. <https://doi.org/10.1007/s003930050230>
- Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *14*(7), 502–511. <https://doi.org/10.1038/NRN3516>
- Capilla Ramírez, P., González Ordi, H., Santamaría Fernández, P., Pérez Nieto, M. Á., & Casado Morales, M. I. (2013). Fibromialgia: ¿exageración o simulación? *Clínica y Salud*, *24*(3), 185–195. <https://doi.org/10.5093/cl2013a20>
- Casanueva, B., García-Fructuoso, F., Belenguer, R., Alegre, C., Moreno-Muelas, J. V., Hernández, J. L., Pina, T., & González-Gay, M. Á. (2016). The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*(2 Suppl 96), S55-8.
- Chapman, C. R., Donaldson, G. W., Davis, J. J., & Bradshaw, D. H. (2011). Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *The Journal of Pain*, *12*(2), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.08.005>
- Cheatham, S. W., Kolber, M. J., Mokha, G. M., & Hanney, W. J. (2018). Concurrent validation of a pressure pain threshold scale for individuals with myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, *26*(1), 25–35. <https://doi.org/10.1080/10669817.2017.1349592>
- Chen, J. L., & McKenzie-Brown, A. M. (2015). The Epidemiology and Prevalence of Fibromyalgia (FMS). In *Fibromyalgia* (pp. 1–21). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-15820-4_1
- Choi, Y., Mayer, T. G., Williams, M. J., & Gatchel, R. J. (2014). What is the best screening test for depression in chronic spinal pain patients? *The Spine Journal : Official Journal of the North American Spine Society*, *14*(7), 1175–1182. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.10.037>
- Crocq, M. A. (2015). A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *17*(3), 319–325. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/MACROCQ>
- Cui, R. (2015). EDITORIAL A Systematic Review of Depression. *Current Neuropharmacology*, *13*(4), 480. <https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831123535>
- D’Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M. C., Zatorri, K., Boggiani, L., Baciarello, M., & Bignami, E. (2019). Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular Pain*, *15*, 1744806918819944. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>

- Dean, E. (2016). Anxiety. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*, 30(46), 15. <https://doi.org/10.7748/NS.30.46.15.S17>
- Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., & Vischer, T. L. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 48(5), 1420–1429. <https://doi.org/10.1002/art.10893>
- Ellingson, L. D., Stegner, A. J., Schwabacher, I. J., Lindheimer, J. B., & Cook, D. B. (2018). Catastrophizing interferes with cognitive modulation of pain in women with fibromyalgia. *Pain Medicine (United States)*, 19(12). <https://doi.org/10.1093/pm/pny008>
- Elsig, S., Luomajoki, H., Sattelmayer, M., Taeymans, J., Tal-Akabi, A., & Hilfiker, R. (2014). Sensorimotor tests, such as movement control and laterality judgment accuracy, in persons with recurrent neck pain and controls. A case-control study. *Manual Therapy*, 19(6), 555–561. <https://doi.org/10.1016/J.MATH.2014.05.014>
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2010.11.004>
- Euasobhon, P., Atisook, R., Bumrunghatudom, K., Zinboonyahgoon, N., Saisavoey, N., & Jensen, M. P. (2022). The reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002692>
- Fernandes-Magalhaes, R., Ferrera, D., Peláez, I., Martín-Buro, M. C., Carpio, A., de Lahoz, M. E., Barjola, P., & Mercado, F. (2022). Neural correlates of the attentional bias towards pain-related faces in fibromyalgia patients: An ERP study using a dot-probe task. *Neuropsychologia*, 166, 108141. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.108141>
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L., & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*, 152(10), 2399–2404. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.005>
- Finan, P. H., Zautra, A. J., Davis, M. C., Lemery-Chalfant, K., Covault, J., & Tennen, H. (2011). COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain*, 152(2), 300–307. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.024>
- Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021). Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiological Reviews*, 101(1), 259–301. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2019>
- Fischer, A. (1990). Application of pressure algometry in manual medicine. *J Man Med*, 5, 145–150.
- Flor, H. (2003). Cortical reorganisation and chronic pain: implications for rehabilitation. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 41 Suppl, 66–72. <https://doi.org/10.1080/16501960310010179>
- Froiep R. (1843). Ein beitrage zur pathologie und therapie des rheumatismus. *Weimar: Landes- Industrie-Comptoir*, 292–292.
- García Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradiel, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Medicina Clínica*, 131(13), 487–493. <https://medes.com/publication/44091>
- García-Porrero Juan Antonio, & Hurlé Juan Antonio. (2015). *Neuroanatomía Humana: Vol. 1ª Edición*. torial Medica Panamericana S.A.
- Gayà, T. F., Ferrer, C. B., Mas, A. J., Seoane-Mato, D., Reyes, F. Á., Sánchez, M. D., Dubois, C. M., Sánchez-Fernández, S. A., Vargas, L. M. R., García Morales, P. V.,

- Olivé, A., Muñoz, P. R., Larrosa, M., Navarro Ricós, N., Sánchez-Piedra, C., Díaz-González, F., & Bustabad-Reyes, S. (2020). Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(1), S47–S52. <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14409>
- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X., Gracely, R. H., & Clauw, D. J. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis and Rheumatism*, 48(10), 2916–2922. <https://doi.org/10.1002/art.11272>
- Gowers, W. R. (1904). A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *British Medical Journal*, 1(2246), 117–121. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2246.117>
- Gracely, R. H., & Ambrose, K. R. (2011). Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 25(2), 271–284. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.003>
- Haggard, P., Iannetti, G. D., & Longo, M. R. (2013). Spatial sensory organization and body representation in pain perception. *Current Biology : CB*, 23(4), R164-76. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.047>
- Haider, S., Janowski, A. J., Lesnak, J. B., Hayashi, K., Dailey, D. L., Chimenti, R., Frey-Law, L. A., Sluka, K. A., & Berardi, G. (2022). A comparison of pain, fatigue, and function between post-COVID-19 condition, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: a survey study. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002711>
- Halliday, J. L. (1937). Psychological Factors in Rheumatism, Part II. *British Medical Journal*, 1(3970), 264–269. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3970.264>
- Harris, R. E., Clauw, D. J., Scott, D. J., McLean, S. A., Gracely, R. H., & Zubieta, J.-K. (2007). Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(37), 10000–10006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2849-07.2007>
- Heidari, F., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(9), 1527–1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>
- Hench, P. K. (1976). Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheumatol*, 19, 1081–1089.
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., de Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(4), 277–283. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(03)00043-4)
- Ihara, N., Wakaizumi, K., Nishimura, D., Kato, J., Yamada, T., Suzuki, T., Hashiguchi, S., Terasawa, Y., Kosugi, S., & Morisaki, H. (2019). Aberrant resting-state functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex to the anterior insula and its association with fear avoidance belief in chronic neck pain patients. *PLoS One*, 14(8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0221023>
- Inanici, F., & Yunus, M. B. (2004). History of fibromyalgia: past to present. *Current Pain and Headache Reports*, 8(5), 369–378. <https://doi.org/10.1007/s11916-996-0010-6>
- International Association for the Study of Pain (IASP). (2017). IASP Terminology (Internet). Available from: <https://www.iasp-pain.org/Resources/Terminology/>.

- Jensen, K. B., Srinivasan, P., Spaeth, R., Tan, Y., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S. C. R., Choy, E., Vitton, O., Gracely, R., Ingvar, M., & Kong, J. (2013). Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis and Rheumatism*, 65(12), 3293–3303. <https://doi.org/10.1002/art.38170>
- Ji, R.-R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
- Jones, K. D., Horak, F. B., Winters-Stone, K., Irvine, J. M., & Bennett, R. M. (2009). Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 15(1), 16–21. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318190f991>
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1–2), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032>
- Kaplan, C. M., Schrepf, A., Vatansever, D., Larkin, T. E., Mawla, I., Ichescu, E., Kochlefl, L., Harte, S. E., Clauw, D. J., Mashour, G. A., & Harris, R. E. (2019). Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. *Pain*, 160(4), 973–983. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001480>
- Kim, D. J., Lim, M., Kim, J. S., Son, K. M., Kim, H. A., & Chung, C. K. (2014). Altered white matter integrity in the corpus callosum in fibromyalgia patients identified by tract-based spatial statistical analysis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(11), 3190–3199. <https://doi.org/10.1002/art.38771>
- Kim, W., Kim, S. K., & Nabekura, J. (2017). Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain. *Journal of Neurochemistry*, 141(4), 499–506. <https://doi.org/10.1111/jnc.14012>
- Knudsen, L., Petersen, G. L., Nørskov, K. N., Vase, L., Finnerup, N., Jensen, T. S., & Svensson, P. (2018). Review of neuroimaging studies related to pain modulation. *Scandinavian Journal of Pain*, 2(3), 108–120. <https://doi.org/10.1016/J.SJPAIN.2011.05.005>
- Koçyiğit, B. F., & Akaltun, M. S. (2020). Kinesiophobia Levels in Fibromyalgia Syndrome and the Relationship Between Pain, Disease Activity, Depression. *Archives of Rheumatology*, 35(2), 214–219. <https://doi.org/10.46497/ARCHRHEUMATOL.2020.7432>
- Kosslyn, S. M., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., & Alpert, N. M. (1998). Mental rotation of objects versus hands: neural mechanisms revealed by positron emission tomography. *Psychophysiology*, 35(2), 151–161.
- Krigolson, O., van Gyn, G., Tremblay, L., & Heath, M. (2006). Is there “feedback” during visual imagery? Evidence from a specificity of practice paradigm. *Canadian Journal of Experimental Psychology = Revue Canadienne de Psychologie Experimentale*, 60(1), 24–32. <https://doi.org/10.1037/cjep2006004>
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D. A., Wood, P. B., Chizh, B. A., & Bushnell, M. C. (2007). Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(15), 4004–4007. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0098-07.2007>
- Kuner, R., & Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 18(1), 20–30. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.162>

- Lami, M. J., Martínez, M. P., Miró, E., Sánchez, A. I., & Guzmán, M. A. (2018). Catastrophizing, Acceptance, and Coping as Mediators Between Pain and Emotional Distress and Disability in Fibromyalgia. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 25(1), 80–92. <https://doi.org/10.1007/S10880-018-9543-1>
- Larsson, C., Ekvall Hansson, E., Sundquist, K., & Jakobsson, U. (2016). Kinesiophobia and its relation to pain characteristics and cognitive affective variables in older adults with chronic pain. *BMC Geriatrics*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12877-016-0302-6>
- Lazaridou, A., Paschali, M., Vilsmark, E. S., Wilkins, T., Napadow, V., & Edwards, R. (2022). The impact of COVID-19 pandemic on mental and physical wellbeing in women with fibromyalgia: a longitudinal mixed-methods study. *BMC Women's Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12905-022-01840-9>
- Lee, J., Protsenko, E., Lazaridou, A., Franceschelli, O., Ellingsen, D. M., Mawla, I., Isenburg, K., Berry, M. P., Galenkamp, L., Loggia, M. L., Wasan, A. D., Edwards, R. R., & Napadow, V. (2018). Encoding of Self-Referential Pain Catastrophizing in the Posterior Cingulate Cortex in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 70(8), 1308–1318. <https://doi.org/10.1002/ART.40507>
- Lee, W. J., Choi, S.-H., Jang, J. H., Moon, J. Y., Kim, Y. C., Noh, E., Shin, J. E., Shin, H., & Kang, D.-H. (2017). Different patterns in mental rotation of facial expressions in complex regional pain syndrome patients. *Medicine*, 96(39), e7990. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007990>
- Lee, Y. C., Nassikas, N. J., & Clauw, D. J. (2011). The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 13(2), 211. <https://doi.org/10.1186/ar3306>
- Leon-Llamas, J. L., Murillo-Garcia, A., Villafaina, S., Domínguez-Muñoz, F. J., Morenas, J., & Gusi, N. (2022). Relationship between Kinesiophobia and Mobility, Impact of the Disease, and Fear of Falling in Women with and without Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14). <https://doi.org/10.3390/IJERPH19148257>
- Linder, M., Michaelson, P., & Röijezon, U. (2016). Laterality judgments in people with low back pain--A cross-sectional observational and test-retest reliability study. *Manual Therapy*, 21, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.math.2015.07.001>
- López-Solà, M., Woo, C.-W., Pujol, J., Deus, J., Harrison, B. J., Monfort, J., & Wager, T. D. (2017). Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*, 158(1), 34–47. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000707>
- Lotze, M., & Moseley, G. L. (2007). Role of distorted body image in pain. *Current Rheumatology Reports*, 9(6), 488–496. <https://doi.org/10.1007/s11926-007-0079-x>
- Lutz, J., Jäger, L., de Quervain, D., Krauseneck, T., Padberg, F., Wichnalek, M., Beyer, A., Stahl, R., Zirngibl, B., Morhard, D., Reiser, M., & Schelling, G. (2008). White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis and Rheumatism*, 58(12), 3960–3969. <https://doi.org/10.1002/art.24070>
- Martínez, E., Aira, Z., Buesa, I., Aizpurua, I., Rada, D., & Azkue, J. J. (2018). Embodied pain in fibromyalgia: Disturbed somatopresentations and increased plasticity of the body schema. *PloS One*, 13(4), e0194534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194534>
- Martínez, E., Guillen, V., Buesa, I., & Azkue, J. J. (2019). A Distorted Body Schema and Susceptibility to Experiencing Anomalous Somatosensory Sensations in

- Fibromyalgia Syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 35(11), 887–893.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000754>
- McMahon, S. B. (Stephen B.), & Koltzenburg, M. (2007). *Wall y Melzack Tratado del Dolor*.
https://books.google.com/books/about/Wall_y_Melzack_Tratado_del_Dolor.html?hl=es&id=q9lXgXSMn6oC
- Meier, M. L., Vrana, A., & Schweinhardt, P. (2019). Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal Motor Control and Proprioception. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 25(6), 583–596. <https://doi.org/10.1177/1073858418809074>
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain, Suppl 6*, S121–S126.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Mercier, C., & Léonard, G. (2011). Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada*, 63(3), 305–314.
<https://doi.org/10.3138/ptc.2010-08p>
- Merskey H, & Bogduk N. (1986). Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain. Supplement, 3*, S1-226.
- Mizumura, K. (1997). Peripheral mechanism of hyperalgesia--sensitization of nociceptors. *Nagoya Journal of Medical Science*, 60(3–4), 69–87.
- Monterde, S., Salvat, I., Montull, S., & Fernández-Ballart, J. (2004). Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Revista Española de Reumatología*, 31(9), 507–513. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-validacion-version-espanola-del-fibromyalgia-13068512>
- Morishita, T., Miki, K., & Inoue, T. (2020). Penfield Homunculus and Recent Advances in Brain Mapping. *World Neurosurgery*, 134, 515–517.
<https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2019.11.115>
- Moseley, G. L. (2004). Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology*, 62(12), 2182–2186.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000130156.05828.43>
- Moseley, G. L., & Flor, H. (2012). Targeting Cortical Representations in the Treatment of Chronic Pain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(6), 646–652.
<https://doi.org/10.1177/1545968311433209>
- Moyano, S., Kilstein, J. G., & Alegre de Miguel, C. (2015). New diagnostic criteria for fibromyalgia: Here to stay? *Reumatologia Clinica*, 11(4), 210–214.
<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.008>
- Ng, K.-Y., Wong, Y. H., & Wise, H. (2010). The role of glial cells in influencing neurite extension by dorsal root ganglion cells. *Neuron Glia Biology*, 6(1), 19–29.
<https://doi.org/10.1017/S1740925X09990433>
- Nijs, J., Daenen, L., Cras, P., Struyf, F., Roussel, N., & Oostendorp, R. A. B. (2012). Nociception affects motor output: a review on sensory-motor interaction with focus on clinical implications. *The Clinical Journal of Pain*, 28(2), 175–181.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318225daf3>
- Nuwailati, R., Bobos, P., Drangsholt, M., & Curatolo, M. (2022). Reliability of conditioned pain modulation in healthy individuals and chronic pain patients: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Pain*, 22(2), 262–278. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2021-0149>

- O'Brien, A. T., Deitos, A., Triñanes Pego, Y., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *The Journal of Pain, 19*(8), 819–836. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010>
- Olaya-Contreras, P., Persson, T., & Styf, J. (2010). Comparison between the Beck Depression Inventory and psychiatric evaluation of distress in patients on long-term sick leave due to chronic musculoskeletal pain. *Journal of Multidisciplinary Healthcare, 3*, 161–167. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S12550>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation, 120*(11), 3779–3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Parsons, L. M. (2001). Integrating cognitive psychology, neurology and neuroimaging. *Acta Psychologica, 107*(1–3), 155–181. [https://doi.org/10.1016/s0001-6918\(01\)00023-3](https://doi.org/10.1016/s0001-6918(01)00023-3)
- Pedler, A., Motlagh, H., & Sterling, M. (2013). Laterality judgments are not impaired in patients with chronic whiplash associated disorders. *Manual Therapy, 18*(1), 72–76. <https://doi.org/10.1016/j.math.2012.07.006>
- Pomares, F. B., Funck, T., Feier, N. A., Roy, S., Daigle-Martel, A., Ceko, M., Narayanan, S., Araujo, D., Thiel, A., Stikov, N., Fitzcharles, M.-A., & Schweinhardt, P. (2017). Histological Underpinnings of Grey Matter Changes in Fibromyalgia Investigated Using Multimodal Brain Imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 37*(5), 1090–1101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2619-16.2016>
- Quartana, P. J., Campbell, C. M., & Edwards, R. R. (2009). Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Review of Neurotherapeutics, 9*(5), 745–758. <https://doi.org/10.1586/ERN.09.34>
- Quintner, J. (1992). Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. *The Lancet, 340*(8827), 1103. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93128-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93128-A)
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain, 161*(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ravat, S., Olivier, B., Gillion, N., & Lewis, F. (2020). Laterality judgment performance between people with chronic pain and pain-free individuals. A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy Theory and Practice, 36*(12), 1279–1299. <https://doi.org/10.1080/09593985.2019.1570575>
- Raz, N., Briggs, S. D., Marks, W., & Acker, J. D. (1999). Age-related deficits in generation and manipulation of mental images: II. The role of dorsolateral prefrontal cortex. *Psychology and Aging, 14*(3), 436–444. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.3.436>
- Regal Ramos, R. J. (2017). [Epidemiological characteristics of patients evaluated with fibromyalgia in the Assessment of Disability Unit of Madrid]. *Semergen, 43*(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2015.12.015>
- Reinersmann, A., Haarmeyer, G. S., Blankenburg, M., Frettlöh, J., Krumova, E. K., Ocklenburg, S., & Maier, C. (2010). Left is where the L is right. Significantly delayed reaction time in limb laterality recognition in both CRPS and phantom limb pain patients. *Neuroscience Letters, 486*(3), 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.09.062>

- Reinersmann, A., Landwehr, J., Krumova, E. K., Ocklenburg, S., Güntürkün, O., & Maier, C. (2012). Impaired spatial body representation in complex regional pain syndrome type 1 (CRPS I). *Pain, 153*(11), 2174–2181. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.025>
- Reinhold, A. K., Batti, L., Bilbao, D., Bunes, A., Rittner, H. L., & Heppenstall, P. A. (2015). Differential transcriptional profiling of damaged and intact adjacent dorsal root ganglia neurons in neuropathic pain. *PloS One, 10*(4), e0123342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123342>
- Rivera, J., & González, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology, 22*(5), 554–560.
- Robinson, M. E., Craggs, J. G., Price, D. D., Perlstein, W. M., & Staud, R. (2011). Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain, 12*(4), 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.10.003>
- ROTES-QUEROL, J., CRESPI, P. B., & PUIGGROS, A. C. (1960). [Studies on syndromes of the locomotor apparatus of psychic origin. The Barre-Lieou syndrome]. *Revue Du Rhumatisme et Des Maladies Osteo-Articulaires, 27*, 206–213.
- Ryde-Brandt, B. (1990). Anxiety and depression in mothers of children with psychotic disorders and mental retardation. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 156*, 118–121. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.1.118>
- Saimpont, A., Pozzo, T., & Papaxanthis, C. (2009a). Aging affects the mental rotation of left and right hands. *PloS One, 4*(8), e6714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006714>
- Saimpont, A., Pozzo, T., & Papaxanthis, C. (2009b). Aging affects the mental rotation of left and right hands. *PloS One, 4*(8), e6714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006714>
- Salvador, E. M. E. S., Franco, K. F. M., Miyamoto, G. C., Franco, Y. R. dos S., & Cabral, C. M. N. (2021). Analysis of the measurement properties of the Brazilian-Portuguese version of the Tampa Scale for Kinesiophobia-11 in patients with fibromyalgia. *Brazilian Journal of Physical Therapy, 25*(2), 168. <https://doi.org/10.1016/J.BJPT.2020.05.004>
- Sanz, J. (2005). *Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos Spanish adaptation of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II): 3. Psychometric features in patients with psychological disorders ARTÍCULOS. 16*(2), 121–142.
- Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., Carrabba, M., Doria, A., & Atzeni, F. (2008). Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now? *Seminars in Arthritis and Rheumatism, 37*(6), 353–365. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.08.008>
- Schmid, A. B., & Coppieters, M. W. (2012). Left/right judgment of body parts is selectively impaired in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *The Clinical Journal of Pain, 28*(7), 615–622. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31823e16b9>
- Schwoebel, J., Coslett, H. B., Bradt, J., Friedman, R., & Dileo, C. (2002). Pain and the body schema: effects of pain severity on mental representations of movement. *Neurology, 59*(5), 775–777. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.775>
- Schwoebel, J., Friedman, R., Duda, N., & Coslett, H. B. (2001). Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement.

- Brain : A Journal of Neurology*, 124(Pt 10), 2098–2104.
<https://doi.org/10.1093/brain/124.10.2098>
- Scudamore, C. (1827). *A treatise on the nature and cure of rheumatism; : with observations on rheumatic neuralgia, and on spasmodic neuralgia, or tic douloureux*. (C. Scudamore & B. Travers, Eds.) [Book]. Longman, Rees, Orme, Brown, & Green.
- Seoane-Mato, D., Sánchez-Piedra, C., Silva-Fernández, L., Sivera, F., Blanco, F. J., Pérez Ruiz, F., Juan-Mas, A., Pego-Reigosa, J. M., Narváez, J., Quilis Martí, N., Cortés Verdú, R., Antón-Pagés, F., Quevedo Vila, V., Garrido Courel, L., del Amo, N. D. V., Paniagua Zudaire, I., Añez Sturchio, G., Medina Varo, F., Ruiz Tudela, M. D. M., ... Bustabad, S. (2019). Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatologia Clinica*, 15(2), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.009>
- Serra, J., Collado, A., Solà, R., Antonelli, F., Torres, X., Salgueiro, M., Quiles, C., & Bostock, H. (2014). Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Annals of Neurology*, 75(2), 196–208. <https://doi.org/10.1002/ana.24065>
- Serrano, P. V., Zortea, M., Alves, R. L., Beltran, G., Deliberali, C. B., Maule, A., Torres, I. L. S., Fregni, F., & Caumo, W. (2022). Association between descending pain modulatory system and cognitive impairment in fibromyalgia: A cross-sectional exploratory study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2022.917554>
- Sicras, A., Rejas, J., Navarro, R., Blanca, M., Morcillo, A., Larios, R., Velasco, S., & Villarroja, C. (2009). Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Research & Therapy*, 11(2), R54. <https://doi.org/10.1186/ar2673>
- Silverman, S. L., Harnett, J., Zlateva, G., & Mardekian, J. (2010). Identifying fibromyalgia-associated symptoms and conditions from a clinical perspective: a step toward evaluating healthcare resource utilization in fibromyalgia. *Pain Practice : The Official Journal of World Institute of Pain*, 10(6), 520–529. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00383.x>
- Simons, L. E., Elman, I., & Borsook, D. (2014). Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 39, 61–78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.006>
- Sociedad Española del Dolor. (2016). Manual de Medicina del Dolor. In *Editorial Médica Panamericana*.
- Stanton, T. R., Lin, C.-W. C., Bray, H., Smeets, R. J. E. M., Taylor, D., Law, R. Y. W., & Moseley, G. L. (2013). Tactile acuity is disrupted in osteoarthritis but is unrelated to disruptions in motor imagery performance. *Rheumatology (Oxford, England)*, 52(8), 1509–1519. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket139>
- Stanton, T. R., Lin, C.-W. C., Smeets, R. J. E. M., Taylor, D., Law, R., & Lorimer Moseley, G. (2012). Spatially defined disruption of motor imagery performance in people with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(8), 1455–1464. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes048>
- Staud, R., & Domingo, M. (2001). Evidence for Abnormal Pain Processing in Fibromyalgia Syndrome. *Pain Medicine*, 2(3), 208–215. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2001.01030.x>
- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., & Price, D. D. (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 101(1–2), 167–174. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00325-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00325-1)

- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment, 7*(4), 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Swinkels-Meewisse, E. J. C. M., Swinkels, R. A. H. M., Verbeek, A. L. M., Vlaeyen, J. W. S., & Oostendorp, R. A. B. (2003). Psychometric properties of the Tampa Scale for kinesiophobia and the fear-avoidance beliefs questionnaire in acute low back pain. *Manual Therapy, 8*(1), 29–36. <https://doi.org/10.1054/math.2002.0484>
- Tabach Apraiz, A. D., Oyanadel Maldonado, M. L., Gutierrez Espinoza, H., & Bueno Buker, D. (2019). Correlación entre oportunidad diagnóstica y severidad del dolor en pacientes con Fibromialgia que ingresan a la Unidad de Dolor Crónico No Oncológico en Hospital Clínico San Borja Arriarán. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor, 26*. <https://doi.org/10.20986/resed.2019.3690/2018>
- Terry, E. L., Tanner, J. J., Cardoso, J. S., Sibille, K. T., Lai, S., Deshpande, H., Deutsch, G., Price, C. C., Staud, R., Goodin, B. R., Redden, D. T., & Fillingim, R. B. (2022). Associations between pain catastrophizing and resting-state functional brain connectivity: Ethnic/race group differences in persons with chronic knee pain. *Journal of Neuroscience Research, 100*(4), 1047–1062. <https://doi.org/10.1002/JNR.25018>
- Terzi, H., Terzi, R., & Kale, A. (2015). The relationship between fibromyalgia and pressure pain threshold in patients with dyspareunia. *Pain Research & Management, 20*(3), 137–140. <https://doi.org/10.1155/2015/302404>
- Timmers, I., López-Solà, M., Heathcote, L. C., Heirich, M., Rush, G. Q., Shear, D., Borsook, D., & Simons, L. E. (2022). Amygdala functional connectivity mediates the association between catastrophizing and threat-safety learning in youth with chronic pain. *Pain, 163*(4), 719–728. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000002410>
- Todd, A. J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nature Reviews. Neuroscience, 11*(12), 823–836. <https://doi.org/10.1038/nrn2947>
- Tsay, A., Allen, T. J., Proske, U., & Giummarra, M. J. (2015). Sensing the body in chronic pain: a review of psychophysical studies implicating altered body representation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 52*, 221–232. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.004>
- Valdés, M., Collado, A., Bargalló, N., Vázquez, M., Rami, L., Gómez, E., & Salamero, M. (2010). Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis and Rheumatism, 62*(6), 1829–1836. <https://doi.org/10.1002/art.27430>
- Valenzuela-Moguillansky, C., Reyes-Reyes, A., & Gaete, M. I. (2017). Exteroceptive and Interoceptive Body-Self Awareness in Fibromyalgia Patients. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*, 117. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00117>
- Valleix, F. L. I. (1841). *Traité des névralgies, ou, Affections douloureuses des nerfs* [Book]. J.-B. Baillière.
- von Piekartz, H., Wallwork, S. B., Mohr, G., Butler, D. S., & Moseley, G. L. (2015). People with chronic facial pain perform worse than controls at a facial emotion recognition task, but it is not all about the emotion. *Journal of Oral Rehabilitation, 42*(4), 243–250. <https://doi.org/10.1111/joor.12249>
- Wallwork, S. B., Butler, D. S., Fulton, I., Stewart, H., Darmawan, I., & Moseley, G. L. (2013). Left/right neck rotation judgments are affected by age, gender, handedness and image rotation. *Manual Therapy, 18*(3), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.math.2012.10.006>

- Walton, D. M., Macdermid, J. C., Nielson, W., Teasell, R. W., Chiasson, M., & Brown, L. (2011). Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, *41*(9), 644–650. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3666>
- Wand, B. M., Parkitny, L., O’Connell, N. E., Luomajoki, H., McAuley, J. H., Thacker, M., & Moseley, G. L. (2011). Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice. *Manual Therapy*, *16*(1), 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.math.2010.06.008>
- Wang, L.-H., Ding, W.-Q., & Sun, Y.-G. (2022). Spinal ascending pathways for somatosensory information processing. *Trends in Neurosciences*, *45*(8), 594–607. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.05.005>
- Wiebe, J. S., & Penley, J. A. (2005). A psychometric comparison of the Beck Depression Inventory-II in English and Spanish. *Psychological Assessment*, *17*(4), 481–485. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.17.4.481>
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General Population. *Arthritis Care & Research*, *65*(5), 777–785. <https://doi.org/10.1002/acr.21931>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *46*(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRT.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *38*(6), 1113–1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, *62*(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis & Rheumatism*, *38*(1), 19–28. <https://doi.org/10.1002/art.1780380104>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *33*(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Wong, C. K., & Wong, C. K. (2018). Limb Laterality Recognition Score: A Reliable Clinical Measure Related to Phantom Limb Pain. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*, *19*(4), 753–756. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx179>
- Yap, B. W. da, & Lim, E. C. W. (2019). The Effects of Motor Imagery on Pain and Range of Motion in Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review Using Meta-Analysis. *The Clinical Journal of Pain*, *35*(1), 87–99. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000648>

- Yavne, Y., Amital, D., Watad, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018). A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(1), 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.011>
- Yunus, M. B., & Aldag, J. C. (1996). Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 312(7042), 1339. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7042.1339>

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1: Hoja de información al paciente/participante

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/PARTICIPANTE

En primer lugar, agradecemos su colaboración en el estudio titulado: **Fibromialgia, reconocimiento de la lateralidad y dolor**

Sin su ayuda esta investigación no podría realizarse. Gracias por su participación.

1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?

El estudio tiene como objetivo investigar los efectos y la relación que podría existir entre la discriminación de la lateralidad de imágenes y el dolor que sufren los pacientes con fibromialgia. Según el conocimiento de las neurociencias, esta tarea podría ser una potencial herramienta en el diagnóstico y tratamiento del dolor crónico.

2. ¿Cómo se realizará el estudio?

El estudio consistirá en la recogida de datos mediante cuestionarios que les facilitaremos y en la realización de una prueba de reconocimiento de lateralidad de imágenes. Los cuestionarios recogerán información acerca del dolor y de diferentes aspectos psicológicos que pueden influir en el dolor crónico como son la depresión, ansiedad, miedo al dolor, miedo al movimiento o el catastrofismo.

Tendrá lugar en el Área de Anatomía y Embriología de la Universidad Rey Juan Carlos y tan solo será necesaria la presencia de los participantes durante el día de la realización de la prueba. No será necesario volver más días y el tiempo que puede llevar recoger la información necesaria para nuestra investigación oscila entre los 15 y 20 minutos.

3. ¿Cómo trataremos sus datos?

- Sepa que la **finalidad del tratamiento** de los datos personales que se deriven de su participación serán utilizados para **la realización de una tesis doctoral** que se depositará en la Universidad Rey Juan Carlos en el año 2022. Los datos recogidos serán analizados mediante un programa estadístico para conocer cuál es la relación existente entre ellos. No obstante, le informamos que está contemplado en el Reglamento europeo general de Protección de Datos, Reglamento (UE) 2016/679 (art. 13.3) que si se diera el caso de que el/la investigador/a responsable del estudio quisiera proyectar el tratamiento ulterior de datos personales para un fin que no sea aquel para el que se recogieron, deberá proporcionarle a usted con anterioridad a dicho tratamiento ulterior la información sobre ese otro fin y todo lo relativo a la información necesaria sobre sus derechos y el tratamiento de los datos.
- El **plazo de conservación** de sus datos personales con posterioridad a su participación será de **3 años**.
- Le informamos que el estudio NO va a implicar **decisiones automatizadas** y NO va a incluir la **elaboración de perfiles**. Sepa que usted tiene el derecho a oponerse a que sus datos sean sometidos a decisiones individuales automatizadas.
- Le informamos que el/la investigador/a principal **NO** tiene intención de realizar transferencia internacional de datos a un tercer país u organización internacional.

4. Sus derechos en materia de protección de datos

A continuación, le proporcionamos información que tiene derecho a conocer en cumplimiento de la legislación en materia de protección de datos y a efectos de garantizar un tratamiento de datos leal y transparente para usted:

- Dado que usted está leyendo esta hoja de información, ya que se solicita su participación en un proyecto de investigación, sepa que tiene derecho a recibir previamente toda la información necesaria debidamente documentada y en forma comprensible y mediante los medios adecuados según las necesidades de adaptación que usted requiera para ello. Si no entiende algo no dude en decirlo y en pedir todas las explicaciones que necesite.
- Le informamos que el/la **investigador/a responsable del estudio** es: **Víctor Riquelme Aguado, profesor perteneciente al departamento de Ciencias Básicas de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos, su correo electrónico es victor.riquelme@urjc.es y su número de teléfono de contacto es el +34 646 16 82 10.**
- Sepa que sólo tendrán acceso a sus datos los miembros del equipo de investigación, siendo el **[responsable último del tratamiento](#)** de los datos el/la Investigador Principal. Será con esta persona con la que deberá contactar en la dirección de correo arriba indicada en caso de querer ejercer los derechos que le corresponden en materia de protección de datos.
- Ponemos en su conocimiento que, en cumplimiento del Reglamento europeo general de Protección de Datos, la Universidad Rey Juan Carlos ha designado, como **delegado de protección de datos**, a D. Juan Gómez Larraz. Las funciones de este delegado son de asesoramiento, control y supervisión de los procedimientos y de aplicación de la normativa, así como las relaciones con la Agencia Española de Protección de Datos como autoridad de control y con los interesados. A tal efecto, sepa que podrá contactar con el delegado en la dirección de mail protecciondedatos@urjc.es.
- Según los **artículos 15 a 22 del Reglamento Europeo (UE) 2016/679** usted tiene derecho a solicitar al responsable del tratamiento de los datos, es decir, al Investigador principal, el acceso a sus datos personales, a su rectificación o supresión, a la limitación de su tratamiento, o a oponerse al tratamiento, así como el derecho a la portabilidad de los datos. Sepa, además, que tales derechos podrán ejercerse directamente o por medio de representante legal o voluntario.
- Usted tiene **derecho a retirar/revocar su consentimiento** en cualquier momento, sin que ello afecte a la licitud del tratamiento basado en el consentimiento previo a su retirada o sin que ello le reporte ningún tipo de consecuencia.
- Según el Reglamento UE 2016/679 en su artículo 77, usted puede ejercer su **derecho a presentar una reclamación** ante una autoridad de control.

9.2. Anexo 2: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre del/la participante/paciente):

- En representación de mí misma/o (marcar si procede)
- En representación de otra persona de la que paso a indicar su nombre (marcar si procede).

Nombre de quien represento:

Y, reconociendo haber tenido en cuenta sus deseos u objeciones previamente expresados al respecto de este estudio,

confirmando que he leído la hoja de información que me ha sido entregada. Afirmo que he comprendido lo que pone en ella y que se me ha dado la oportunidad de realizar las preguntas que he considerado necesarias para poder entenderlo bien, por lo que manifiesto mi voluntad libre e informada de aceptar voluntariamente mi participación en el estudio, suscribo que me es entregada copia de este consentimiento y consiento de forma expresa, mediante mi firma, el tratamiento de mis datos personales para los fines anteriormente mencionados, en relación con la gestión y ejecución del proyecto de investigación.

En _____ a ____ de _____ de 20

Nombre y apellidos del/la participante/ representante:

Nombre y apellidos del/la investigador/a:

Firma

Firma

DERECHO DE REVOCACIÓN

(En caso de querer ejercer su derecho de retirar su consentimiento)

Yo (nombre del/la participante/paciente)

- En representación de mí misma/o (marcar lo que proceda)
- En representación de otra persona de la que paso a indicar su nombre (marcar lo que proceda).

Nombre de quien represento:

Y, reconociendo haber tenido en cuenta sus deseos u objeciones previamente expresados al respecto de este estudio.

Revoco el consentimiento informado otorgado a día de de y no deseo continuar en el estudio dándolo por finalizado a partir de la fecha anteriormente descrita. Además, suscribo que me es entregada copia de esta revocación.

Nombre y apellidos del/la participante/ representante:

Nombre y apellidos del/la investigador/a:

Firma

Firma

9.3. Anexo 3: Autorización de la Asociación de Fibromialgia y SFC de la comunidad de Madrid



Asociación de Fibromialgia y SFC de la Comunidad de Madrid
CIF G84055813

Azorín 3 28935 Móstoles

DOÑA HELENA GARCÍA GUTIERREZ, Presidenta de AFINSYFACRO, Centro autorizado por la Consejería de Asuntos Sociales de la Comunidad de Madrid, para la Intervención y Recuperación Funcional de pacientes con Fibromialgia y Síndrome de Fatiga crónica.

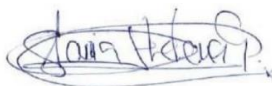
AUTORIZA a llevar a cabo en la entidad sesiones con las pacientes de Fibromialgia para realizar el Proyecto de Investigación:

FIBROMIALGIA, RECONOCIMIENTO DE LA LATERALIDAD Y DOLOR

Cuyo Investigador Principal es Don VÍCTOR RIQUELME AGUADO.

Y para que conste a los efectos oportunos, lo firmo en Móstoles a 9 de septiembre de 2020

FDO: Helena García Gutiérrez



9.4. Anexo 4: Aprobación del Comité de ética de la Universidad Rey Juan Carlos



Universidad
Rey Juan Carlos

Rectorado

Doña. Adriana Izquierdo Lahuerta, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Rey Juan Carlos,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

FIBROMIALGIA: RECONOCIMIENTO DE LA LATERALIDAD Y DOLOR

Con número de registro interno: 2605202012920

y considera que:

- Se cumplen los requisitos éticos necesarios del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Por lo que ha decidido emitir un dictamen **FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, cuyo investigador principal es Don **VÍCTOR RIQUELME AGUADO**.

Lo que firmo en Móstoles a 16 de septiembre de 2020.

Firmado por IZQUIERDO LAHUERTA ADRIANA -
DNI 01927386D el día 16/09/2020 con un
certificado emitido por AC Administración Pública

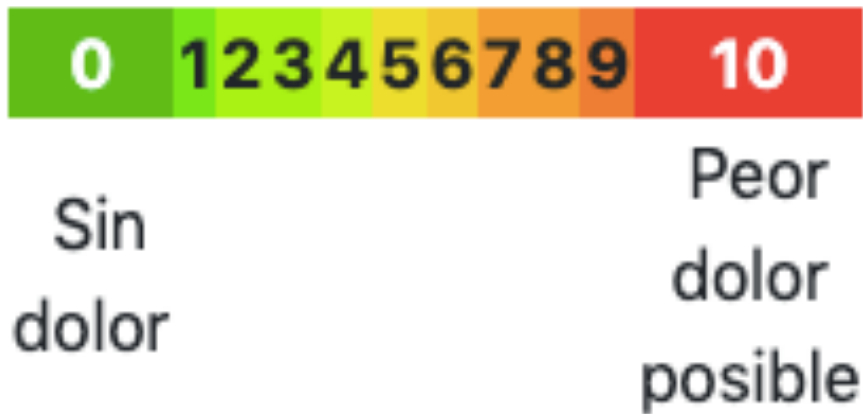
Firmado: Dña. Adriana Izquierdo Lahuerta.

• Este informe sólo tiene validez para el proyecto o procedimiento propuesto y en las condiciones en ellos descritas. Cualquier cambio que afecte a las implicaciones éticas y/o de seguridad del mismo y de los participantes, invalida este informe y deberá ser puesto en conocimiento de este Comité de Ética para su valoración.

• El Comité de Ética de la Investigación puede instar a las autoridades autonómicas para que proceda a la suspensión cautelar de la investigación autorizada en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece la legislación vigente y sea necesaria para proteger los derechos de los ciudadanos.

Tulipán, s/n E 28933 Móstoles Madrid España
investigacion.comite.etica@urjc.es

9.5. Anexo 5: Escala numérica para la calificación del dolor (NPRS)



La escala numérica de calificación del dolor (NPRS) se utilizó en los Estudios I y II para evaluar la intensidad actual del dolor de los pacientes con fibromialgia. Las puntuaciones de la NPRS se interpretan de la siguiente manera:

- 0= ausencia de dolor
- 1-3= dolor leve
- 4-6= dolor moderado
- 7-10= dolor severo.

9.6. Anexo 6: Versión española del FIQ

INSTRUCCIONES: En las preguntas que van de la **a** a la **i**, por favor rodee con un círculo el número que mejor describa cómo se encontró en general durante la última semana. Si no tiene costumbre de realizar alguna de las siguientes actividades, tache la pregunta.

	Siempre	La mayoría de las veces	En ocasiones	Nunca
a. Hacer la compra	0	1	2	3
b. Hacer la colada con lavadora	0	1	2	3
c. Preparar la comida	0	1	2	3
d. Lavar los platos y los cacharros de la cocina a mano	0	1	2	3
e. Pasar la fregona, la mopa o la aspiradora	0	1	2	3
f. Hacer las camas	0	1	2	3
g. Caminar varias manzanas	0	1	2	3
h. Visitar a amigos / parientes	0	1	2	3
i. Utilizar transporte público	0	1	2	3

2. ¿Cuántos días de la última semana se sintió bien?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. ¿Cuántos días de la última semana faltó usted al trabajo por causa de su fibromialgia? (Si no trabaja usted fuera de casa, deje esta pregunta en blanco)

0 1 2 3 4 5

(En las siguientes preguntas, ponga una marca como esta | en el punto de la línea que mejor indique cómo se sintió en general durante la última semana)

4. Cuando fue a trabajar, ¿cuánta dificultad le causaron el dolor u otros síntomas de su fibromialgia en el desempeño de su trabajo?

Sin Mucha
problema dificultad

5. ¿Cómo ha sido de fuerte el dolor?

Sin Dolor
dolor muy fuerte

6. ¿Cómo se ha encontrado de cansada?

Nada Muy
cansada cansada

7. ¿Cómo se ha sentido al levantarse por las mañanas?

Bien Muy cansada

8. ¿Cómo se ha notado de rígida o agarrotada?

Nada Muy
rígida rígida

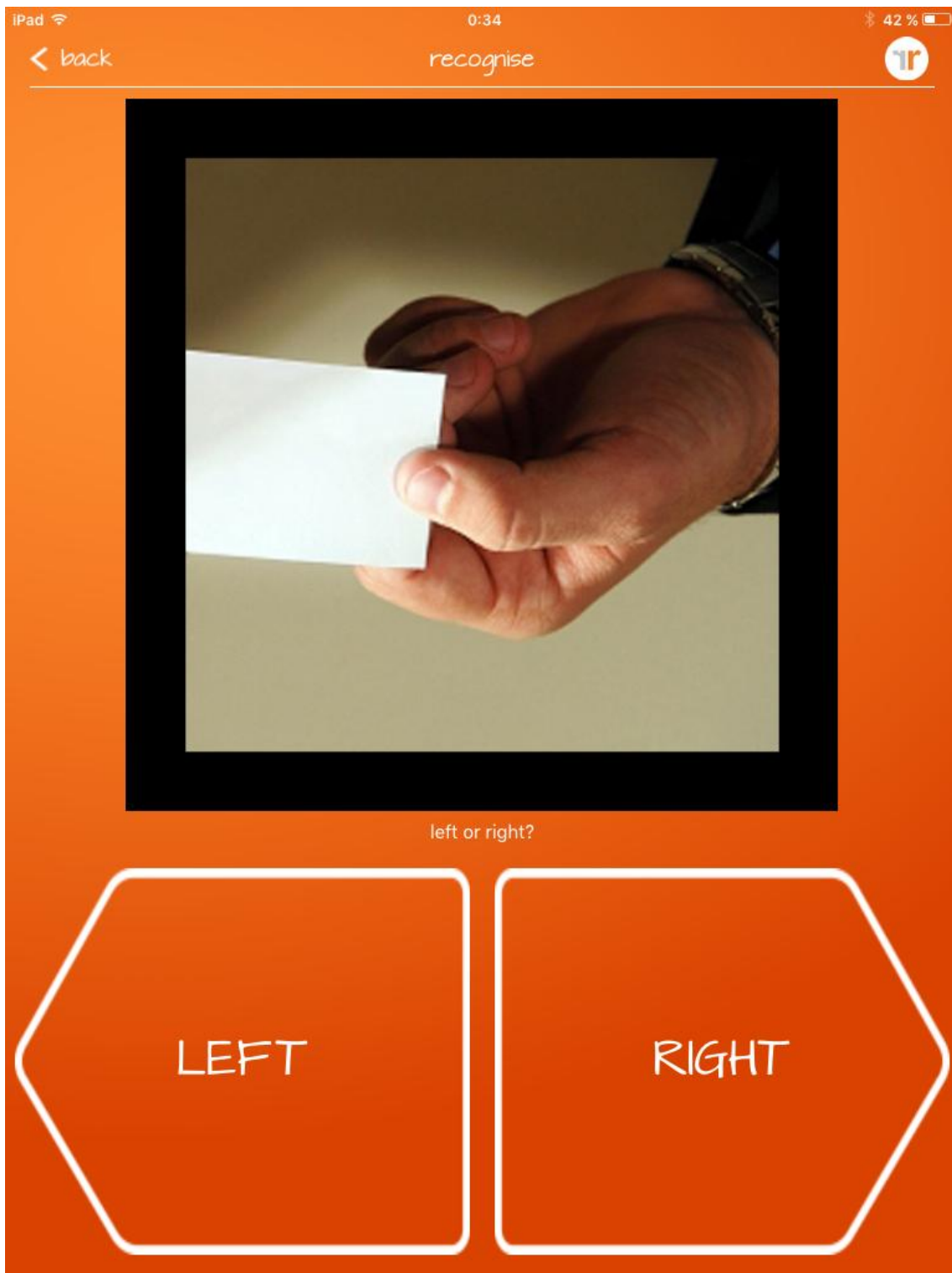
9. ¿Cómo se ha notado de nerviosa, tensa o angustiada?

Nada Muy
nerviosa nerviosa

10. ¿Cómo se ha sentido de deprimida o triste?

Nada Muy
Deprimida deprimida

9.7. Anexo 7: Aplicación *Recognise*® (Neuro-orthopaedic Institute, Adelaide, Australia).



Se utilizaron las aplicaciones de manos y de pies de *Recognise*® en los Estudios I y II. Los participantes realizaron rondas de 20 y de 50 imágenes donde debían discriminar la lateralidad de manos y de pies. Se les instruyó a los participantes para que contestasen lo

más rápido y preciso posible presionando la tecla correspondiente en la pantalla del dispositivo electrónico, "Left" para la izquierda y "Right" para la derecha. Se les dijo que durante la tarea no podían mover regiones corporales. La tarea se realizó en la dificultad "contexto" en la cuál se mostraron de manera aleatoria imágenes de manos o pies sobre un entorno de la vida real, con diferentes grados de rotación y en diferentes visiones (palmar o dorsal. Las imágenes se mostraban durante un tiempo de 10s o hasta que se producía una respuesta. Se registró el % de aciertos y el tiempo de reacción. Antes de comenzar a recoger los datos definitivos, se mostró una imagen de prueba para asegurarse de que los participantes comprendían la tarea.

9.8. Anexo 8: Algómetro digital (Modelo FXD 10, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA)



Este instrumento fue utilizado en el Estudio I. Se aplicó una presión creciente en el músculo trapecio superior del lado derecho a un ritmo de un kilogramo por segundo hasta que el sujeto indicaba que la sensación empezaba a ser dolorosa. El sujeto de estudio se encontraba en sedestación. Para mejorar la precisión, el investigador encargado de tomar esta medida marcó con precisión el área donde se realizaría la medición con un marcador. Cada medición se realizó tres veces y se hizo la media aritmética para establecer el valor final recogido.

9.9. Anexo 9: Cold pressor



En el Estudio I, para establecer el paradigma de la modulación condicionada del dolor (MCD) se utilizó la prueba de frío o también conocida como “*cold pressor test*”. En primer lugar, se realizó una medición del umbral de dolor a la presión (UDP) en la porción superior del músculo trapecio del lado derecho con un algómetro digital (Modelo FXD 10, Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). A continuación, se introdujo el antebrazo izquierdo en un baño de agua que se encontraba a una temperatura constante de 12°C durante 60s. A continuación, se realizó nuevamente una medición del UDP de la porción superior del músculo trapecio del lado derecho. Si durante el procedimiento los pacientes no toleraban esta prueba, debían retirar inmediatamente la mano del agua. El valor de la MCD es el resultado de restar el valor del UDP durante el estímulo condicionante del valor del UDP sin el estímulo condicionante. En individuos sanos en los que el funcionamiento del sistema inhibitorio descendente del dolor es correcto se espera que en la segunda medición con el algómetro toleren más presión que en la medición inicial antes de llegar al umbral doloroso.

9.10. Anexo 10: Subescala de ansiedad del cuestionario HADS

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

0. Siempre
1. A menudo
2. Raras veces
3. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

0. Nunca
1. Sólo en algunas ocasiones
2. A menudo
3. Muy a menudo

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca

9.11. Anexo 11: Cuestionario de Depresión de Beck (BDI-II)

Inventario de Depresión de Beck (BDI-2)

Nombre:.....Estado Civil..... Edad:..... Sexo.....
Ocupación Educación:.....Fecha:.....

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido **las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

1. Tristeza

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mi.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre. 1He
perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusta a mí mismo.

8. Autocrítica

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría.
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.

- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3. Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0 No siento que yo no sea valioso
- 1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1a. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3a. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3a . No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.
- 1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.
- 2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
- 3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de Interés en el Sexo

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
- 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total:

9.12. Anexo 12: Escala de catastrofización del dolor o Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Todas las personas experimentamos situaciones de dolor en algún momento de nuestra vida. Tales experiencias pueden incluir dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor muscular o de articulaciones. Las personas estamos a menudo expuestas a situaciones que pueden causar dolor como las enfermedades, las heridas, los tratamientos dentales o las intervenciones quirúrgicas.

Estamos interesados en conocer el tipo de pensamientos y sentimientos que usted tiene cuando siente dolor. A continuación, se presenta una lista de 13 frases que describen diferentes pensamientos y sentimientos que pueden estar asociados al dolor. Utilizando la siguiente escala, por favor, indique el grado en que usted tiene esos pensamientos y sentimientos cuando siente dolor.

<i>0:Nada en absoluto 1:Un poco 2:Moderadamente 3:Mucho 4:Todo el tiempo</i>		
CUANDO SIENTO DOLOR ...		
1	Estoy preocupado todo el tiempo pensando en si el dolor desaparecerá	
2	Siento que ya no puedo más.	
3	Es terrible y pienso que esto nunca va a mejorar	
4	Es horrible y siento que esto es más fuerte que yo.	
5	Siento que no puedo soportarlo más	
6	Temo que el dolor empeore.	
7	No dejo de pensar en otras situaciones en las que experimento dolor.	
8	Deseo desesperadamente que desaparezca el dolor	
9	No puedo apartar el dolor de mi mente .	
10	No dejo de pensar en lo mucho que me duele.	
11	No dejo de pensar en lo mucho que deseo que desaparezca el dolor	
12	No hay nada que pueda hacer para aliviar la intensidad del dolor	
13	Me pregunto si me puede pasar algo grave	
TOTAL		

9.13. Anexo 13: Cuestionario adaptado a la población española del Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-11)

CUESTIONARIO TSK-11SV

Tampa Scale for Kinesiophobia (Spanish adaptation. Gómez-Pérez, López-Martínez y Ruiz-Párraga, 2011)

INSTRUCCIONES: a continuación se enumeran una serie de afirmaciones. Lo que Ud. ha de hacer es indicar hasta qué punto eso ocurre en su caso según la siguiente escala:

1 2 3 4
Totalmente **Totalmente**
en desacuerdo **de acuerdo**

1. Tengo miedo de lesionarme si hago ejercicio físico.	1	2	3	4
2. Si me dejara vencer por el dolor, el dolor aumentaría.	1	2	3	4
3. Mi cuerpo me está diciendo que tengo algo serio.	1	2	3	4
4. Tener dolor siempre quiere decir que en el cuerpo hay una lesión.	1	2	3	4
5. Tengo miedo a lesionarme sin querer.	1	2	3	4
6. Lo más seguro para evitar que aumente el dolor es tener cuidado y no hacer movimientos innecesarios.	1	2	3	4
7. No me dolería tanto si no tuviese algo serio en mi cuerpo.	1	2	3	4
8. El dolor me dice cuándo debo parar la actividad para no lesionarme.	1	2	3	4
9. No es seguro para una persona con mi enfermedad hacer actividades físicas.	1	2	3	4
10. No puedo hacer todo lo que la gente normal hace porque me podría lesionar con facilidad.	1	2	3	4
11. Nadie debería hacer actividades físicas cuando tiene dolor.	1	2	3	4

9.14. Anexo 14: Artículo original del Estudio I

Riquelme-Aguado, V., Gil-Crujera, A., Fernández-Carnero, J., Cuenca-Martínez, F., & Gómez Esquer, F. (2022). Limb Laterality Discrimination, Evoked Sensations and Somatosensory Behavior in Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Applied Sciences* 2022, Vol. 12, Page 7495, 12(15), 7495. <https://doi.org/10.3390/APP12157495>



Article

Limb Laterality Discrimination, Evoked Sensations and Somatosensory Behavior in Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study

Victor Riquelme-Aguado^{1,2}, Antonio Gil-Crujera^{2,3},, Josué Fernández-Carnero^{4,5,6,7,8,*}, Ferran Cuenca-Martínez⁹ and Francisco Gómez Esquer^{2,3,4}

¹ Escuela Internacional de Doctorado, Department of Basic Health Sciences, Universidad Rey Juan Carlos, 28922 Alcorcón, Spain; victor.riquelme@urjc.es

² Department of Basic Health Sciences, Rey Juan Carlos University, 28922 Madrid, Spain; antonio.gil@urjc.es (A.G.-C.); francisco.gomez.esquer@urjc.es (F.G.E.)

³ Grupo de Investigación Emergente de Bases Anatómicas, Moleculares y del Desarrollo Humano de la Universidad Rey Juan Carlos (GAMDES), 28922 Madrid, Spain

⁴ Grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor, Grupo de Excelencia Investigadora URJC-Banco de Santander, 28922 Madrid, Spain

⁵ Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, Rey Juan Carlos University, 28922 Alcorcón, Spain

⁶ La Paz Hospital Institute for Health Research, IdiPAZ, 28029 Madrid, Spain

⁷ Motion in Brains Research Group, Institute of Neuroscience and Movement Sciences (INCIMOV), Centro Superior de Estudios Universitarios La Salle, Universidad Autónoma de Madrid, 28023 Madrid, Spain

⁸ Grupo de Investigación de Dolor Musculoesquelético y Control Motor, Universidad Europea de Madrid, 28670 Villaviciosa de Odón, Spain

⁹ Intervention for Health Research Group (EXINH-RG), Department of Physiotherapy, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; ferran.cuenca@uv.es

* Correspondence: josue.fernandez@urjc.es; Tel.: +34-914-888-949



Citation: Riquelme-Aguado, V.; Gil-Crujera, A.; Fernández-Carnero, J.; Cuenca-Martínez, F.; Gómez Esquer, F. Limb Laterality Discrimination, Evoked Sensations and Somatosensory Behavior in Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Appl. Sci.* 2022, 12, 7495. <https://doi.org/10.3390/app12157495>

Academic Editor: Claudio Belvedere

Received: 5 July 2022

Accepted: 22 July 2022

Published: 26 July 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The main objective of this study was to assess the status of body schema using limb laterality discrimination tasks and pain measurement variables of patients with FMS compared to healthy subjects. The secondary aim was to analyze the relationships between laterality discrimination with respect to somatosensory variables. Thirty female patients with FMS (with a mean age of 52.43 ± 11.82 years) and thirty healthy women (with a mean age of 47.93 ± 5.92 years) were recruited. The main outcome measures were laterality discrimination, referral of evoked sensations, pressure pain threshold and conditioned pain modulation. The main analysis showed that patients with FMS have a longer reaction time for laterality discrimination in hands (hands—20 images, $t = 4.044$, $p < 0.0001$, $d = 1.04$; hands—50 images $t = 4.012$, $p < 0.0001$, $d = 1.31$; feet—20 images $t = 2.982$, $p < 0.01$, $d = 0.76$; feet—50 images, $t = 2.159$, $p < 0.05$, $d = 0.55$). With regard to the secondary analysis, patients with FM have higher mechanical hyperalgesia ($t = -9.550$; $p < 0.0001$, $d = 2.51$) and decreased response to conditioned pain modulation compared with healthy subjects ($t = 15.519$; $p < 0.0001$, $d = 4.17$). A positive correlation was found in patients with FMS between greater laterality discrimination ability and better function of conditioned pain modulation (hands $r = 0.676$, $p < 0.0001$; feet $r = 0.485$, $p < 0.01$). In conclusion, patients with FMS have a longer reaction time and lower accuracy for laterality discrimination, increased mechanical hyperalgesia and decreased conditioned pain modulation compared to healthy subjects. Finally, it seems that there is a positive correlation between greater laterality discrimination ability and better conditioned pain modulation function.

Keywords: fibromyalgia; limb laterality recognition; conditioned pain modulation; mechanical hyperalgesia

1. Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a highly prevalent chronic pain condition, characterized by chronic widespread musculoskeletal pain as the main symptom, associated with the

presence of tender points in multiple locations. FMS patients can have other concomitant symptoms such as fatigue, unrefreshing sleep, stiffness, depression, anxiety, or cognitive dysfunction [1–6].

Pain has been extensively investigated in patients with FMS using different methods. At the peripheral level, findings have been found that type C fibers suffer alterations in function, presenting characteristics of a fine fiber neuropathy [7].

At the spinal cord level, findings of hyperexcitability have been found in pain transmission, demonstrated by temporal summation phenomena [8]. In several studies in patients with FMS, functional magnetic resonance imaging has been used to measure brain activity. They found activation of regions involved in pain processing to potentially harmless stimuli including S1 and S2 cortices, anterior cingulate cortex, caudate nucleus, putamen, cerebellum, and medial frontal gyrus in FMS patients [9]. This also occurs in basal resting situations without the presence of nociceptive stimuli. In individuals with FMS, there is a predominance in the activation of the insula, the S1 cortex, the primary motor cortex, the supplementary motor area and the superior temporal area, while in healthy individuals, frontoparietal and visual areas were activated [10]. In addition, there is also evidence of alterations in pain modulation in patients with FMS presenting dysfunctions of different pain inhibitory mechanisms [11–13]. The different alterations cause an imbalance between excitation-inhibition of pain in favor of the facilitation of nociceptive transmission, which translates into a state of central sensitization.

Body schema is defined as the way a person feels about their own body. It is influenced by the proprioception system (kinesthesia, sense of force, sense of effort, and sense of balance), exteroception (tactile, visual, auditory, olfactory, and taste stimuli), and interoception (sense of the physiological condition of the entire body) [14]. One of the methods to evaluate the interoception of the body schema is laterality discrimination, i.e., whether a part of the body corresponds to the left or right. This judgment of laterality is a process that requires the participant to perform a mental rotation of the internal representation of the body part to be identified [15]. Complex pain mechanisms at both the peripheral and central levels can influence the state of the body schema in populations suffering from chronic pain [16–18]. Sensory information via the thalamus is made redundant, in part by information from the posterior cord of the medial lemniscus in movement planning. It is suggested that this information may be contaminated by pain, such that planning will be different [19]. Motor output will be modified by this incoming information, which may lead to alterations in pain processing [20]. It is also known that the reorganization of S1 can lead to dysfunctions in motor output and motor learning [21]. Studies show that patients suffering from chronic pain disorders like complex regional pain syndrome or phantom limb pain perform worse in laterality discrimination tests compared to healthy subject [13,22–25]. Although published data regarding FMS are scarce, there are indications of difficulty in performing laterality discrimination [22]. Additionally, many studies have found that patients with chronic pain show aberrant alterations in sensitivity to mechanical stimuli such as pain threshold to pressure [8,23,24] and dysfunctions of descending pain inhibitory pathways measured by the conditioned pain modulation test [13,25]. These biomarkers may be useful in assessing pain sensitivity in patients with FMS [26].

Despite the available evidence, the underlying mechanisms of pain in FMS remain poorly understood. To the authors' knowledge, no previous research has specifically investigated the relationship between laterality discrimination and conditioned modulation of pain in FMS patients or other chronic pain conditions. The main objective of this study was to assess the status of body schema using limb laterality discrimination tasks and pain measurement variables of patients with FMS compared to healthy subjects. The secondary aim was to analyze the relationships between laterality discrimination with respect to somatosensory variables.

2. Materials and Methods

This was a cross-sectional study conducted according to the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement.

2.1. Participants

The study sample comprised 30 women with a prior formal diagnosis of FMS, recruited from the fibromyalgia association “AFINSYFACRO” in Mostoles, Spain, and 30 healthy female subjects who served as controls, recruited from a local support group through advertisements and informative presentations. Data were collected from February 2021 to December 2021. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of the Rey Juan Carlos University (2605202012920) in accordance with the Declaration of Helsinki, and all participants provided written informed consent before participating. Inclusion criteria in FMS patients for this study were: (1) Medical diagnosis of fibromyalgia; (2) Pain of more than 12 weeks’ duration; and (3) Speaking and understanding Spanish correctly. We excluded FMS patients with: (1) Cognitive inability to understand and correctly complete any of the measurement variables; (2) Previous experience with treatments or other investigations in which the recognition of the laterality of different parts of the human body had been used. Inclusion criteria for control participants were: (1) No pain (NPRS = 0); and (2) Speak and understand Spanish correctly. We excluded participants with: (1) Previous episode of musculoskeletal pain in the last week; or (2) Presence of rheumatologic disease. A flowchart is shown in Figure 1.

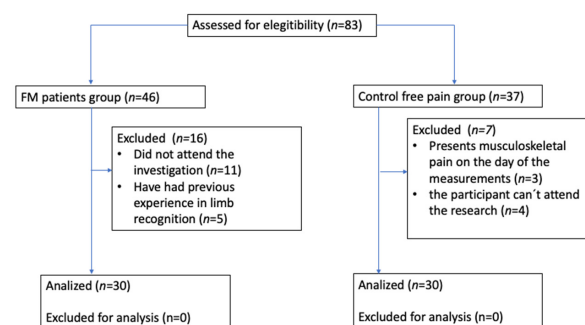


Figure 1. Study design. The following flowchart shows how the participants were distributed in the FMS study and control groups. The cases that were discarded because they did not meet the selection criteria or abandoned the investigation are shown.

2.2. Pain and Clinical Status

Pain and clinical status were assessed by using self-administered questionnaires. FMS patients provided an overall measure of pain severity on a numeric pain rating scale (NPRS), and the impact of ongoing pain and daily function was evaluated by the Spanish Version of Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). This questionnaire has been validated and adapted to the Spanish population with a sensitivity of 85.6% (95% CI: 83.1–88.1) and a specificity of 73.2% (95% CI: 68.4–78) [27,28].

2.3. Left/Right Judgment Test (LRJT)

A series of 20 and 50 images representing left or right hands and a series of 20 and 50 images representing left and right feet with different rotations and seen from palmar or dorsal views were shown on the screen of an electronic device via an installed application. The order of appearance was random. The images were shown for a maximum of 10 s or until an answer was made. Patients were instructed to indicate hand or foot side as

quickly and accurately as possible by pressing the appropriate key on the screen of the electronic device, “Left” for the left and “Right” for the right. Participants were shown an example image to familiarize themselves with the test and were asked to not move their limbs during the test. The reaction time (s) and number of correct hits (%) were recorded as the result measurements. The reliability of the Recognise online application was previously established in populations with and without pain [29]. The intraclass correlation coefficient (ICC) response time for “feet” was ICC = 0.63–0.75 and for “trunk” ICC = 0.51–0.91. For the accuracy of the answers, ICC = 0.61–0.77 for “feet” and ICC = 0.69–0.71 for “trunk” [30]. Internal and external validity were established before the application was activated. Trials were conducted using a panel of images tested with the letters “L” for “left” and “R” for “right”. The application was tested three times, and the internal validity was 100% [31]. “Left” and “right” were included as a factor in the analysis because a study conducted by Saimpont et al. [32] performed a similar separation in their research based on the hands.

2.4. Referral of Evoked Sensations

We asked FMS participants to describe if they had felt any type of pain, any type of strange sensation such as tingling or any type of vasovagal symptom such as an increase in temperature during the laterality discrimination. In the case of having experienced pain or a strange sensation, we also ask the location of these.

2.5. Pressure Pain Threshold (PPT)

A handheld pressure algometer (Model FDIX, Wagner InstrumentMark, Greenwich, CT, USA) with a 1-cm diameter flat rubber probe was used to evaluate the PPT before and during the conditioning stimulus. With a pressure algometer, we measured pressure pain on the upper muscle fibers of the trapezius of each participant. To improve accuracy, the researcher in charge of taking this measurement precisely marked the area of pain with a marker. Each measurement was performed three times. This form of measurement has shown very high intra-examiner reliability values, with ICC = 0.97, and high inter-examiner reliability values, with ICC = 0.79, in the upper trapezius muscle of healthy subjects [33].

2.6. Conditioned Pain Modulation (CPM)

The CPM value is the result of the subtraction of the value of the PPT during the conditioning stimulus from the value of the PPT without stimulus. The cold pressor test was used to establish the paradigm of conditioned pain modulation. The patient had to immerse the opposite hand to that which the PPT was measuring for one minute in a water bath with a temperature of 12 °C, maintained at a constant temperature. If during the procedure, the patients did not tolerate this test, they had to immediately remove their hand from the water. Cold test as a conditioning stimulus has shown good intra-session reliability in healthy volunteers (ICC = 0.64) and patients with chronic pain (ICC = 0.77) [34].

2.7. Data Analysis

We performed the data analysis with the Statistics Package for Social Science (SPSS 25.00, IBM Chicago, IL, USA), employing a 95% (95% CI) confidence interval and considering all values with a *p*-value inferior to 0.05 to be statistically significant. The Chi-square test was used to compare the difference between nominal variables (such as sex). Each group consisted of 30 participants, normality tests were performed, and no statistical differences were found that indicated abnormal distribution. Student’s *t*-test for independent samples was used as a statistical test to compare continuous variables between groups. The effect size (Cohen’s *d*) was then calculated to compare the study variables. According to Cohen’s method, the effect was considered small (0.20–0.49), medium (0.50–0.79) or large (>0.8). The relationship between LRJT and pain processing variables (CPM and mechanical hyperalgesia, referral of evoked sensations, pain intensity and disability (FIQ)) was analyzed using Pearson’s correlation coefficient. A Pearson correlation coefficient >0.60 indicated a strong correlation, a coefficient between 0.30 and 0.60 indicated a moderate correlation and

a coefficient <0.30 indicated a low correlation. For statistical analyses, the significance level for all tests was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Baseline Clinical Status of FMS Patients

Thirty participants were healthy female controls (with a mean age of 47.93 ± 5.92 years) and 30 were female patients diagnosed with FMS (with a mean age of 52.43 ± 11.82 years), Table 1). According to the Fibromyalgia Impact questionnaire (FIQ), patients had, on average, mild to moderate symptoms and moderate to severe function deficits with 88.04 ± 3.71 . The mean pain intensity was $6.23/10$ (SD ± 1.99).

Table 1. Descriptive statistics of demographic variables ($n = 60$).

Measures	FMS ($n = 30$)	Pain Free-Controls ($n = 30$)	p Value Independent Samples Student t -Test
Age	52.43 ± 11.28	47.93 ± 5.92	0.68
Pain (NPRS)	6.23 ± 1.99	-	
FIQ	88.04 ± 3.71	-	

¹ Data are presented as mean (SD). Patients in the FMS sample present high intensities of clinical pain intensity on the numeric pain rating scale (NPRS), high levels of impact of the disease measured with the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), lower tolerance to pressure pain threshold (PPT) and a dysfunction in the descending inhibitory capacity, as measured with conditioned pain modulation (CPM). Healthy subjects tolerate higher PPT and present good inhibitory system function. The FIQ and NPRS was administered only to FMS participants.

In relation to the sociodemographic variables shown in Table 1, there were no statistically significant differences between healthy subjects and patients.

3.2. Impairment of Right/Left Judgment

FM patients have a longer reaction time (hands—20 images, $t = 4.044$, $p < 0.0001$, $d = 1.04$; hands—50 images $t = 4.012$, $p < 0.0001$, $d = 1.31$; feet—20 images $t = 2.982$, $p < 0.01$, $d = 0.76$; feet—50 images, $t = 2.159$, $p < 0.05$, $d = 0.55$) and lower accuracy for both hand and foot images (hands—20 images, $t = -3.104$, $p < 0.01$, $d = 0.80$; hands—50 images $t = -3.455$, $p < 0.01$, $d = 0.89$; feet—20 images $t = -2.272$, $p < 0.05$, $d = 0.58$; feet—50 images, $t = -2.407$, $p < 0.05$, $d = 0.62$). The Student's t -test showed statistical significance for all variables judging laterality with a moderate to high effect size; see Table 2.

Table 2. Group comparison of right/left judgment performance between FM and pain free controls.

Measures	FMS	Pain Free-Controls	p Value Samples Student t -Test
ACC hands (20 images)	81.25 ± 11.95	89.08 ± 6.93	0.003
ACC hands (50 images)	81.63 ± 7.98	88.26 ± 6.84	0.001
RT hands (20 images)	2.79 ± 0.95	2.01 ± 0.45	0.000
RT hands (50 images)	3.02 ± 0.81	2.35 ± 0.43	0.000
ACC feet (20 images)	85.50 ± 13.69	91.66 ± 5.77	0.027
ACC feet (50 images)	84.03 ± 9.50	89.13 ± 6.65	0.001
RT feet (20 images)	2.54 ± 1.05	1.94 ± 0.34	0.004
RT feet (50 images)	2.63 ± 0.90	2.23 ± 0.46	0.035

Group comparison of right/left judgment performance. ACC = accuracy in %, RT = reaction time in seconds, FM fibromyalgia. Results displayed as mean \pm SD.

The recording of the right/left laterality judgment task measurements counted the right/left recognition hit scores (% successes) and the reaction time required for the response. The successes rates for the feet and hand images when 20 of each were used with healthy volunteers were 89.08% and 91.66%, respectively (SD: 6.93% and 5.77%, respectively). However, in the group of fibromyalgia patients, the correct rate was slightly lower, i.e., 81.25% (SD: 11.95%) for the hands and 85.59% (SD: 13.69%) for 20 images of feet, with statistically significant differences for the two tasks (hands $t = -3.104$; $p < 0.001$; Feet: $t = -2.272$; $p < 0.05$).

3.3. Pressure Pain Threshold

Patients with FM had reduced PPT, indicative of mechanical hyperalgesia compared to healthy controls. The independent sample student's *t*-test revealed significant inter-group differences ($t = -9.550$; $p < 0.0001$, $d = 2.51$) with a high effect size. Data are shown in Table 3.

Table 3. Between group comparison of psychophysiological measures.

Measures	FMS (<i>n</i> = 30)	Pain Free-Controls (<i>n</i> = 30)	<i>p</i> Value Independent Samples Student <i>t</i> -Test
PPT	2.03 ± 0.36	3.38 ± 0.67	0.000
CPM	0.14 ± 0.14	1.53 ± 0.45	0.000

Differences between groups in psychophysiological measures of PPT (pressure pain thresholds) and CPM (conditioned pain modulation). The FM group had reduced PPT, indicative of mechanical hyperalgesia and decreased activation of the descending inhibitory pain system.

3.4. Conditioned Pain Modulation

Patients with FM have decreased response to conditioned pain modulation. There were statistically significant differences between patients and healthy subjects in conditioned pain modulation processing ($t = 15.519$; $p < 0.0001$, $d = 4.17$) with a high effect size, meaning that they had decreased activation of the descending inhibitory pain system. Data are shown in Table 3 and for CPM.

3.5. Referral of Evoked Sensations

None of the patients reported any type of painful or strange sensation during the laterality recognition task. Regarding vasovagal symptoms, seven subjects experienced an increase in temperature during this procedure.

3.6. Correlation Analysis

In examining the bivariate relationships between psychophysiological variables (PPT and CPM) and the reaction time and laterality recognition ability of the patients, we found a single strong correlation in our analysis of the FM group, i.e., a positive association was found between the ability to correctly identify the 50 images of the hands and CPM ($r = 0.676$, $p < 0.0001$). There was also a positive correlation between the ability to correctly identify the 50 images of the feet and CPM ($r = 0.485$, $p < 0.01$). No statistically significant correlations were found between the other psychophysiological variables and the reaction time and the percentage of correct hand and foot image. The results can be seen in Table 4.

Table 4. Correlation coefficients between performance on the lateral recognition and psychophysiological variables.

Measures	PPT	PPT Post	CPM	FIQ	Pain Intensity
ACC hands (20 images)	0.28	0.25	0.15	0.10	0.02
ACC hands (50 images)	0.10	0.32	0.67 *	-0.34	-0.16

Table 4. Cont.

Measures	PPT	PPT Post	CPM	FIQ	Pain Intensity
RT hands (20 images)	0.06	0.02	−0.08	0.07	−0.01
RT hands (50 images)	0.04	−0.04	−0.26	0.30	0.28
ACC feet (20 images)	0.09	0.18	0.29	−0.05	−0.16
ACC feet (50 images)	0.02	0.19	0.48 *	−0.17	0.24
RT feet (20 images)	0.04	0.00	−0.11	0.07	0.17
RT feet (50 images)	0.07	0.03	−0.06	0.07	0.16

Correlation coefficients between performance regarding the lateral recognition and psychophysiological variables. * Indicates correlation is significant at the level $p < 0.05$. PPT = pressure pain thresholds, CPM = conditioned pain modulation, Acc = accuracy, RT = reaction time. A strong correlation was found between ACC hands (50 images) and CPM in the FM group. A positive correlation was found between AAC feet (50 images) and CPM in the FM group.

4. Discussion

The main objective of this study was to compare upper and lower limb laterality discrimination tasks, the evoked sensations, pressure pain threshold and conditioned pain modulation between patients with FMS and healthy subjects. The secondary aim was to analyze the relationships between laterality discrimination with respect to somatosensory variables. This study showed that the ability to discriminate hands and feet as left and right, as well as reaction time, was impaired in patients with FMS. We also found that patients had mechanical hyperalgesia and decreased conditioned modulation compared to the group of healthy subjects. Finally, we found that a greater ability to recognize laterality was related to a greater amount of conditioned pain modulation.

4.1. Limb Laterality Discrimination and Pain in Fibromyalgia Pain Syndrome

To the best of our knowledge, only one previous study has evaluated laterality discrimination in patients with FMS, although in this study, the authors found that patients with FMS had impaired ability to discriminate laterality. They also found impaired ability to discriminate two-point discrimination but did not measure the somatosensory variables which were applied in this study [22]. In the present investigation, the study of aspects related to pain and laterality discrimination in patients with FMS was deepened. Regarding somatosensory variables, our results are consistent with the results of other investigations in which PTT [8,35] and CPM [13,25] were measured in patients with FMS, showing alterations in pain processing and pain modulation in this population. Our results are in line with those obtained in this other research group [22] and expand current knowledge by including the judgment of laterality of the feet, performing the test with 20 or 50 images and delving into the study of pain by including measurements of PTT, CPM and strange sensations during the laterality discrimination. Our results suggest that the laterality discrimination task in patients with FMS not only presents difficulties for images of the hands but also of the feet, as is reflected both in the number of correct answers and the reaction times. At first, because the results were very similar, it seemed that there was no difference between identifying 20 or 50 images of hands or feet and the relationship between the LRJT and the PTT and CPM measurements. However, in a more in-depth statistical analysis, we found that there was a strong correlation between the ACC of 50 images of the hands and the CPM and a positive association between the ACC of 50 images of the feet and the CPM. These findings are novel for patients with FMS and open the possibility that the LRJT is a task with potential utility in the field of pain assessments in the FMS population. On the other hand, in our study, we found no correlation between the LRJT and mechanical hyperalgesia, as measured with PPT. The qualitative data collected regarding sensations

evoked during the LRJT were consistent with the nature of the task, since these patients did not suffer any type of pain symptomatology or unusual sensations, as the mental rotation movement occurred implicitly. In addition, seven patients with FMS reported feeling an increase in body temperature.

The results of this study are also in line with those of another study in which Schmid et al. evaluated the ability to recognize laterality, but in patients with carpal tunnel syndrome [36]. Those authors found impaired accuracy in judging the right and left sides of hand images and proposed that the performance of these tasks occurs in brain areas similar to the imagined or realized movements [37,38]. In contrast, in a population of patients with chronic whiplash-associated disorders, they did not find that the accuracy of imagery judgements was different from controls in terms of reaction time, but they did find a correlation between mechanical hyperalgesia and laterality judgements of the cervical spine and feet [39]. In another study of patients with lower back pain, no differences were found in the accuracy of judgement of laterality and reaction time compared to healthy controls [30].

One possible explanation for these findings is that CPM is a pain assessment tool that highlights the malfunction of descending inhibitory pain systems, which have been seen in previous research to be altered in patients with FMS [11–13]. The cortical and subcortical somatosensory and motor areas appear to be responsible for accuracy in laterality discrimination [40].

4.2. Neurophysiological Implications of Laterality Discrimination and Fibromyalgia

In the neurophysiological processing of laterality discrimination, neuroimaging studies using positron emission tomography have shown that this process involves the activation of different brain areas [15]. Immediately after the presentation of the visual stimulus, the attentional process involves activation of the anterior cingulate cortex and attentional parietal areas contralateral to the stimulated hemisphere, as well as occipital areas contralateral to the stimulated hemisphere. During the process of implicit motor imagery, blood flow increases to primary motor and primary somatosensory areas, similar to those activated during actual movement or explicit motor imagery, such as the supplementary motor area, the superior premotor cortex and the inferior parietal and inferior occipitotemporal premotor cortex. In image representation techniques, laterality discrimination tasks consist of the internal simulation of a movement that involves imagining a motor action without performing it [15]. The recognition of images in different positions and contexts performed during laterality discrimination tasks requires the integration and processing of proprioceptive information in relation to the position of the hands and feet, and this provides relevant input to the sensorimotor cortex to modify activity and produce an improvement in pain-conditioned modulation [41].

On the other hand, it has been observed that suffering from chronic pain does not only produce both peripheral and central changes. Neuroplastic reorganization of the body representation in the primary somatosensory area occurs due to altered input in chronic pain patients [42], and that amount of maladaptive neuroplasticity increases when pain is of longer duration and intensity [43].

Patients with FMS after stimulation with thermal stimuli showed greater brain activity at lower stimulus intensity than healthy subjects in multiple brain regions such as the posterior insula, posterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex. Some experts believe that this is due to interactions in brain regions that are associated with the summation of responses evoked by posterior horn neurons, such as the thalamus, posterior insula, S1, IBS and anterior medial cortex [44–47]. These alterations may explain in part why women with fibromyalgia may be less able to discriminate laterality or why they need more time to do so.

4.3. Applications for Clinical Practice

In only one previous study, carried out in another population with phantom limb pain [48], was the possibility of using LRJT assessed not only as a therapeutic tool for the initial phases of chronic pain treatment, but also as a diagnostic tool that could help identify cases in which there are indications that such people could suffer from some chronic pain condition in the absence of physical injuries. In 2011, the criteria of the American College of Rheumatology for the diagnosis of FMS were updated [49]. According to the scientific literature, this method correctly classifies 88.1% of patients with FMS [50]. However, the continuous progress in the knowledge of chronic pain and neuroscience could allow tasks such as the LRJT to be used to evaluate patients with FMS, allow a chronological follow-up of this aspect or serve as a prognostic tool for individuals suffering from chronic pain.

4.4. Limitations

The first limitation in this study is that the evaluators who carried out the measurements were not blinded and knew the groups to which the participants belonged. The second limitation is that the patients were not assessed for the medication they were taking, because this could have influenced the results when judging laterality. The third limitation is that no measures related to physical activity were carried out to determine whether they might be associated with the ability to recognize laterality. Previous studies have found that patients who engage in some form of physical activity have a greater ability to recognize laterality. Finally, an important limitation to take into account is that it was not possible to record the psychological and cognitive state of the patients by means of validated questionnaires, and this produces a bias in the interpretation of the results, since these variables influence both the pain and the image representation techniques such as the one we used. Finally, the evoked sensations were described by the research team but are not validated; this should be considered an important limitation.

4.5. Future Research Lines

In the future, we intend to pursue research on laterality discrimination to be able to infer neuroplastic changes in cortical activity. Laterality discrimination could even be used as a biomarker to evaluate the activity of the cerebral cortex in relation to movement planning and its relationship with other areas such as pain processing and somatosensory reception areas.

5. Conclusions

This study showed that patients with FMS have selective impairment of left/right judgment compared to healthy subjects. No correlation was found between PTT and hands and feet laterality discrimination in FMS patients. The altered left/right judgment in hands and feet was related to altered CPM. The results are in line with previous reports, which suggested the presence of central mechanisms in patients with FMS.

Author Contributions: Conceptualization, V.R.-A., A.G.-C. and F.G.E.; methodology, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E. and J.F.-C.; data curation, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E. and J.F.-C.; writing—original draft preparation, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E., F.C.-M. and J.F.-C.; writing—review and editing, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E., F.C.-M. and J.F.-C.; supervision, A.G.-C. and F.G.E.; project administration, V.R.-A., A.G.-C. and F.G.E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved Ethical Review Board of the Rey Juan Carlos University (2605202012920) in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We would like to acknowledge the fibromyalgia association for all the support: “AFINSYFACRO” in Móstoles, Spain.

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

References

- Wolfe, F.; Smythe, H.A.; Yunus, M.B.; Bennett, R.M.; Bombardier, C.; Goldenberg, D.L.; Tugwell, P.; Campbell, S.M.; Abeles, M.; Clark, P.; et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **1990**, *33*, 160–172. [[CrossRef](#)]
- Wolfe, F.; Ross, K.; Anderson, J.; Russell, I.J.; Hebert, L. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis Care Res.* **1995**, *38*, 19–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sarzi-Puttini, P.; Buskila, D.; Carrabba, M.; Doria, A.; Atzeni, F. Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now? *Semin. Arthritis Rheum.* **2008**, *37*, 353–365. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Staud, R.; Domingo, M. Evidence for Abnormal Pain Processing in Fibromyalgia Syndrome. *Pain Med.* **2001**, *2*, 208–215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wolfe, F.; Brähler, E.; Hinz, A.; Häuser, W. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results from a Survey of the General Population. *Arthritis Care Res.* **2013**, *65*, 777–785. [[CrossRef](#)]
- Silverman, S.L.; Harnett, J.; Zlateva, G.; Mardekian, J. Identifying Fibromyalgia-Associated Symptoms and Conditions from a Clinical Perspective: A Step Toward Evaluating Healthcare Resource Utilization in Fibromyalgia. *Pain Pract.* **2010**, *10*, 520–529. [[CrossRef](#)]
- Serra, J.; Collado, A.; Solà, R.; Antonelli, F.; Torres, X.; Salgueiro, M.; Quiles, C.; Bostock, H. Hyperexcitable C Nociceptors in Fibromyalgia. *Ann. Neurol.* **2014**, *75*, 196–208. [[CrossRef](#)]
- Desmeules, J.A.; Cedraschi, C.; Rapiti, E.; Baumgartner, E.; Finckh, A.; Cohen, P.; Dayer, P.; Vischer, T.L. Neurophysiologic Evidence for a Central Sensitization in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 1420–1429. [[CrossRef](#)]
- Gracely, R.H.; Ambrose, K.R. Neuroimaging of Fibromyalgia. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2011**, *25*, 271–284. [[CrossRef](#)]
- Kaplan, C.M.; Schrepf, A.; Vatansever, D.; Larkin, T.E.; Mawla, I.; Ichesco, E.; Kochlefl, L.; Harte, S.E.; Clauw, D.J.; Mashour, G.A.; et al. Functional and Neurochemical Disruptions of Brain Hub Topology in Chronic Pain. *Pain* **2019**, *160*, 973–983. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Staud, R.; Robinson, M.E.; Vierck, C.J., Jr.; Price, D.D. Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) Attenuate Temporal Summation of Second Pain in Normal Males but Not in Normal Females or Fibromyalgia Patients. *Pain* **2003**, *101*, 167–174. [[CrossRef](#)]
- Harris, R.E.; Clauw, D.J.; Scott, D.J.; McLean, S.A.; Gracely, R.H.; Zubieta, J.-K. Decreased Central μ -Opioid Receptor Availability in Fibromyalgia. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 10000–10006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- O'Brien, A.T.; Deitos, A.; Pego, Y.T.; Fregni, E.; Carrillo-de-la-Peña, M.T. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J. Pain* **2018**, *19*, 819–836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lotze, M.; Moseley, G.L. Role of Distorted Body Image in Pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2007**, *9*, 488–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Parsons, L.M. Integrating Cognitive Psychology, Neurology and Neuroimaging. *Acta Psychol.* **2001**, *107*, 155–181. [[CrossRef](#)]
- Haggard, P.; Iannetti, G.D.; Longo, M.R. Spatial Sensory Organization and Body Representation in Pain Perception. *Curr. Biol.* **2013**, *23*, R164–R176. [[CrossRef](#)]
- Tsay, A.; Allen, T.J.; Proske, U.; Giummarra, M.J. Sensing the Body in Chronic Pain: A Review of Psychophysical Studies Implicating Altered Body Representation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2015**, *52*, 221–232. [[CrossRef](#)]
- Wand, B.M.; Parkitny, L.; O'Connell, N.E.; Luomajoki, H.; McAuley, J.H.; Thacker, M.; Moseley, G.L. Cortical Changes in Chronic Low Back Pain: Current State of the Art and Implications for Clinical Practice. *Man. Ther.* **2011**, *16*, 15–20. [[CrossRef](#)]
- Anderson, W.S.; Weiss, N.; Lawson, H.C.; Ohara, S.; Rowland, L.; Lenz, F.A. Demonstration of Motor Imagery Movement and Phantom Movement-Related Neuronal Activity in Human Thalamus. *NeuroReport* **2011**, *22*, 88–92. [[CrossRef](#)]
- Nijs, J.; Daenen, L.; Cras, P.; Struyf, F.; Roussel, N.; Oostendorp, R.A.B. Nociception Affects Motor Output: A Review on Sensory-Motor Interaction with Focus on Clinical Implications. *Clin. J. Pain* **2012**, *28*, 175–181. [[CrossRef](#)]
- Meier, M.L.; Vrana, A.; Schweinhardt, P. Low Back Pain: The Potential Contribution of Supraspinal Motor Control and Proprioception. *Neuroscientist* **2019**, *25*, 583–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Martínez, E.; Guillen, V.; Buesa, I.; Azkue, J.J. A Distorted Body Schema and Susceptibility to Experiencing Anomalous Somatosensory Sensations in Fibromyalgia Syndrome. *Clin. J. Pain* **2019**, *35*, 887–893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Scott, D.; Jull, G.; Sterling, M. Widespread Sensory Hypersensitivity Is a Feature of Chronic Whiplash-Associated Disorder but Not Chronic Idiopathic Neck Pain. *Clin. J. Pain* **2005**, *21*, 175–181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Fernández-de-Las-Peñas, C.; Coppieters, M.W.; Cuadrado, M.L.; Pareja, J.A. Patients with Chronic Tension-Type Headache Demonstrate Increased Mechano-Sensitivity of the Supra-Orbital Nerve. *Headache* **2008**, *48*, 570–577. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Potvin, S.; Marchand, S. Pain Facilitation and Pain Inhibition during Conditioned Pain Modulation in Fibromyalgia and in Healthy Controls. *Pain* **2016**, *157*, 1704–1710. [[CrossRef](#)]
- Arroyo-Fernández, R.; Bravo-Esteban, E.; Doménech-García, V.; Ferri-Morales, A. Pressure-Induced Referred Pain as a Biomarker of Pain Sensitivity in Fibromyalgia. *Pain Physician* **2020**, *23*, E353–E362.

27. Rivera, J.; González, T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2004**, *22*, 554–560. [[PubMed](#)]
28. Casanueva, B.; García-Fructuoso, F.; Belenguer, R.; Alegre, C.; Moreno-Muelas, J.V.; Hernandez, J.L.; Pina, T.; González-Gay, M. The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: Reliability and validity assessment. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2016**, *34*, S55–S58.
29. Bray, H.; Moseley, G.L. Disrupted working body schema of the trunk in people with back pain. *Br. J. Sports Med.* **2011**, *45*, 168–173. [[CrossRef](#)]
30. Linder, M.; Michaelson, P.; Röjjezon, U. Laterality judgments in people with low back pain—A cross-sectional observational and test–retest reliability study. *Man. Ther.* **2016**, *21*, 128–133. [[CrossRef](#)]
31. Wallwork, S.B.; Butler, D.S.; Fulton, I.; Stewart, H.; Darmawan, I.; Moseley, G.L. Left/right neck rotation judgments are affected by age, gender, handedness and image rotation. *Man. Ther.* **2013**, *18*, 225–230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Saimpont, A.; Pozzo, T.; Papaxanthis, C. Aging Affects the Mental Rotation of Left and Right Hands. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e6714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Walton, D.M.; Macdermid, J.C.; Nielson, W.; Teasell, R.W.; Chiasson, M.; Brown, L. Reliability, Standard Error, and Minimum Detectable Change of Clinical Pressure Pain Threshold Testing in People with and without Acute Neck Pain. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **2011**, *41*, 644–650. [[CrossRef](#)]
34. Nuwailati, R.; Bobos, P.; Drangsholt, M.; Curatolo, M. Reliability of conditioned pain modulation in healthy individuals and chronic pain patients: A systematic review and meta-analysis. *Scand. J. Pain* **2022**, *22*, 262–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Terzi, H.; Terzi, R.; Kale, A. The Relationship between Fibromyalgia and Pressure Pain Threshold in Patients with Dyspareunia. *Pain Res. Manag.* **2015**, *20*, 137–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Schmid, A.B.; Coppieters, M.W. Left/Right Judgment of Body Parts Is Selectively Impaired in Patients with Unilateral Carpal Tunnel Syndrome. *Clin. J. Pain* **2012**, *28*, 615–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Szameitat, A.J.; Shen, S.; Sterr, A. Motor imagery of complex everyday movements. An fMRI study. *NeuroImage* **2007**, *34*, 702–713. [[CrossRef](#)]
38. Michelon, P.; Vettel, J.M.; Zacks, J. Lateral Somatotopic Organization during Imagined and Prepared Movements. *J. Neurophysiol.* **2006**, *95*, 811–822. [[CrossRef](#)]
39. Pedler, A.; Motlagh, H.; Sterling, M. Laterality judgments are not impaired in patients with chronic whiplash associated disorders. *Man. Ther.* **2013**, *18*, 72–76. [[CrossRef](#)]
40. Schwoebel, J.; Coslett, H.B.; Bradt, J.; Friedman, R.; Dileo, C. Pain and the Body Schema: Effects of Pain Severity on Mental Representations of Movement. *Neurology* **2002**, *59*, 775–777. [[CrossRef](#)]
41. Jongsma, M.L.A.; Meulenbroek, R.G.J.; Okely, J.; Baas, C.M.; Van Der Lubbe, R.H.J.; Steenbergen, B. Effects of Hand Orientation on Motor Imagery-Event Related Potentials Suggest Kinesthetic Motor Imagery to Solve the Hand Laterality Judgment Task. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e76515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Krigolson, O.; van Gyn, G.; Tremblay, L.; Heath, M. Is There “Feedback” during Visual Imagery? Evidence from a Specificity of Practice Paradigm. *Can. J. Exp. Psychol./Rev. Can. Psychol. Exp.* **2006**, *60*, 24–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Kim, W.; Kim, S.K.; Nabekura, J. Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain. *J. Neurochem.* **2017**, *141*, 499–506. [[CrossRef](#)]
44. Lim, M.; Roosink, M.; Kim, J.S.; Kim, H.W.; Lee, E.B.; Son, K.M.; Kim, H.A.; Chung, C.K. Augmented Pain Processing in Primary and Secondary Somatosensory Cortex in Fibromyalgia: A Magnetoencephalography Study Using Intra-Epidermal Electrical Stimulation. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0151776. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Ellingson, L.D.; Shields, M.R.; Stegner, A.J.; Cook, D.B. Physical Activity, Sustained Sedentary Behavior, and Pain Modulation in Women with Fibromyalgia. *J. Pain* **2012**, *13*, 195–206. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Craggs, J.G.; Staud, R.; Robinson, M.E.; Perlstein, W.M.; Price, D. Effective Connectivity Among Brain Regions Associated with Slow Temporal Summation of C-Fiber-Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *J. Pain* **2012**, *13*, 390–400. [[CrossRef](#)]
47. McLoughlin, M.J.; Stegner, A.J.; Cook, D.B. The Relationship Between Physical Activity and Brain Responses to Pain in Fibromyalgia. *J. Pain* **2011**, *12*, 640–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Wong, C.K.; Wong, C.K. Limb Laterality Recognition Score: A Reliable Clinical Measure Related to Phantom Limb Pain. *Pain Med.* **2018**, *19*, 753–756. [[CrossRef](#)]
49. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D.L.; Katz, R.S.; Mease, P.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B.; Yunus, M.B. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res.* **2010**, *62*, 600–610. [[CrossRef](#)]
50. Moyano, S.; Kilstein, J.G.; de Miguel, C.A. New Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Here to Stay? *Reumatol. Clin.* **2015**, *11*, 210–214. [[CrossRef](#)]

9.15. Anexo 15: Artículo original del Estudio II

Riquelme-Aguado, V., Gil-Crujera, A., Fernández-Carnero, J., Cuenca-Martínez, F., Klett, G. B., & Esquer, F. G. (2023). The Influence of Emotional and Cognitive Factors on Limb Laterality Discrimination in Women with Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study Secondary Analysis. *Applied Sciences*, 13(3), 1894.

<https://doi.org/10.3390/app13031894>



Article

The Influence of Emotional and Cognitive Factors on Limb Laterality Discrimination in Women with Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study Secondary Analysis

Víctor Riquelme-Aguado ^{1,2,3}, Antonio Gil-Crujera ^{1,3}, Josué Fernández-Carnero ^{4,5,6,7,8,*}, Ferran Cuenca-Martínez ⁹, Guillermo Baviano Klett ^{1,3} and Francisco Gómez Esquer ^{1,3}

¹ Department of Basic Health Sciences, Rey Juan Carlos University, 28933 Madrid, Spain

² Escuela Internacional de Doctorado, Rey Juan Carlos University, 28933 Madrid, Spain

³ Grupo de Investigación Emergente de Bases Anatómicas, Moleculares y del Desarrollo Humano de la Universidad Rey Juan Carlos (GAMDES), 28922 Alcorcón, Spain

⁴ Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, Rey Juan Carlos University, 28933 Madrid, Spain

⁵ Grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor, Grupo de Excelencia Investigadora URJC-Banco de Santander, 28922 Madrid, Spain

⁶ La Paz Hospital Institute for Health Research, IdiPAZ, 28029 Madrid, Spain

⁷ Motion in Brains Research Group, Institute of Neuroscience and Movement Sciences (INCIMOV), Centro Su-Perior de Estudios Universitarios La Salle, Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain

⁸ Grupo de Investigación de Dolor Musculoesquelético y Control Motor, Universidad Europea de Madrid, 28670 Madrid, Spain

⁹ Exercise Intervention for Health Research Group (EXINH-RG), Department of Physiotherapy, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain

* Correspondence: josue.fernandez@urjc.es; Tel.: +34-914-888-949



Citation: Riquelme-Aguado, V.; Gil-Crujera, A.; Fernández-Carnero, J.; Cuenca-Martínez, F.; Klett, G.B.; Esquer, F.G. The Influence of Emotional and Cognitive Factors on Limb Laterality Discrimination in Women with Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study Secondary Analysis. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 1894. <https://doi.org/10.3390/app13031894>

Academic Editor: Alexander N. Pisarchik

Received: 16 November 2022

Revised: 27 January 2023

Accepted: 29 January 2023

Published: 1 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Previous scientific evidence has shown that patients with fibromyalgia syndrome (FMS) have alterations in the body schema. There have also been findings regarding the influence of psychological factors on pain, as well as evidence that patients with FMS have difficulty performing laterality discrimination tasks. The main objective of this study was to evaluate whether emotional and cognitive factors influence the limb laterality discrimination task in women with FMS. Seventeen of the participants were healthy female controls, and the other seventeen were women diagnosed with FMS. The main outcome measures were laterality discrimination, anxiety symptoms, depression symptoms, pain catastrophizing, and fear-related movement. The main analysis showed that patients with FMS had longer reaction times for laterality discrimination in hands (hand 20 images, $p < 0.031$; hands 50 images $p < 0.013$). In the secondary analysis, FMS patients showed emotional (anxiety ($p < 0.0001$); depression ($p < 0.0001$)) and cognitive (pain catastrophizing ($p < 0.0001$); fear-related movement ($p < 0.0001$)) disorders compared with healthy subjects. There was no correlation between limb laterality discrimination and psychological variables. In conclusion, patients with FMS showed impaired laterality discrimination, but psychological variables were not influenced. This could be due to the implicit nature of the task.

Keywords: fibromyalgia; limb laterality discrimination; anxiety; depression; pain catastrophizing; fear-related movement; kinesiophobia

1. Introduction

International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in such terms” [1]. Three dimensions are included in the current concept of pain in order to represent the different sources of modulation of the pain experience (sensory-discriminative, motivational-affective, and cognitive-evaluative) [2]. Chronic pain does not

protect biological function, and it is a major part of the disease process. When symptoms last longer than 3 months, pain is considered chronic. This can occur along with other psychological symptoms, such as frequent anxiety, depression, pain catastrophizing, or fear-related movement [1,2]. In addition, the study of pain in the field of neuroscience has given us a better understanding of different clinical entities characterized by the presence of “nociceptive pain”, this being a recent term applied to describe the pain of patients with alterations in the nociceptive system, despite no clear evidence of actual or potential tissue damage that would lead to activation of peripheral nociceptors, nor evidence of disease or injury to the somatosensory system that would be causing the pain [3]. Emotional factors, such as anxiety and depression, and cognitive factors, such as pain catastrophizing and fear-related movement, can influence the experience of pain and are considered risk factors for pain chronification [4–6].

A complex chronic pain, in terms of the mechanisms responsible for the disease, is fibromyalgia syndrome (FMS). FMS is a highly prevalent chronic pain condition characterized by chronic widespread musculoskeletal pain as the main symptom, and is associated with the presence of tender points in multiple locations. FMS is a complex multidimensional disorder, given that patients can have other concomitant symptoms such as fatigue, unrefreshing sleep, stiffness, depression, anxiety, or cognitive dysfunction [7–12]. Several alterations have been identified in patients with FMS in the nociceptive system (transmission, processing, and modulation of pain) [13–19]. These changes can alter the body schema. Previous research has shown that these patients suffer from more frequent falls and a lack of balance [20]. They may also perceive increased body size and decreased surrounding space during pain exacerbations, as well as deficits in tactile acuity [21–24].

On the other hand, variables corresponding to the emotional-affective sphere (such as anxiety and depression) and cognitive factors (pain catastrophizing and fear-related movement) also play an important role in the pain experienced by patients with FMS. Pain catastrophizing has been associated with pain severity and disability. This construct of pain has been shown to decrease pain acceptance, which, in turn, may aggravate the symptoms of FMS [25]. Anxiety and depression have been proposed as precipitating and/or perpetuating factors of this condition and are inversely related to quality of life among FMS patients [26]. In this regard, it has been suggested that the higher the levels of pain catastrophizing, anxiety, and depression, the greater the patient’s sensitivity to non-painful stimuli and difficulty in coping with the painful process [27]. In addition, fear-related movement has been reported consistently in individuals with FMS, as they show higher pain intensity and reduced physical functioning [28,29]. These emotional and cognitive factors described above have been accentuated in recent years in patients with FMS since the health crisis of the COVID-19 disease began in 2020, as has been shown by important longitudinal epidemiological studies, translating into an exacerbation of the painful symptoms of these patients [30,31]. Finally, in FMS patients, negatively biased cognitions about their bodies and heightened awareness of internal body signals may be related to the inability of incoming sensory pathways to adequately update negatively biased somatic representations of body parts, which are stored as long-term memories [32].

Limb laterality discrimination is a cognitive task that allows evaluating interoception of body schema (sense of the physiological condition of the body) [33]. The task consists of discriminating whether a part of the body belongs to the right or left side. This process requires the participant to perform a mental rotation of the internal representation of the body part to be identified. During laterality discrimination, observers imagine their own hand moving toward the orientation of the stimulus they are to identify. This implies that the participants must carry out a process of implicit motor imagery [34]. The complex mechanisms of pain can influence the state of the body schema of populations suffering from chronic pain. The notion of the body schema is unconscious, and these alterations may be linked to a deterioration in the cortical representation of a painful part of the body (for example, in chronic pain, the cortical representation of the affected part suffers changes in position, size, or shape) or absence of this representation [35–37]. In addition, the nerve

pathways that transmit information can also be altered in patients with chronic pain. Thus, the sensory pathway of the posterior cord of the medial lemniscus, related to movement planning, may be influenced by chronic pain, resulting in movement planning that is different from that of healthy people [38]. Furthermore, the pyramidal motor pathway is affected by incoming information, which can lead to alterations in pain processing [39].

In the area of pain study and treatment, limb laterality discrimination has been widely used in different populations suffering from some type of chronic pain condition [37,40–49]. Despite its broad use in the field of pain neuroscience, there are no standardized protocols for limb discrimination tasks, given that previous research has shown significant heterogeneity in the applied methodologies and in the characteristics of the study populations [50]. Moreover, very few investigations evaluating laterality discrimination studied the emotional and cognitive aspects presented by the patients [51–53].

Laterality discrimination in FMS patients has only been investigated in two previous studies, with FMS patients showing an impairment of this ability compared to healthy subjects [54,55]. However, in none of these investigations did the emotional and cognitive aspects presented by patients with FMS establish a correlation between these and the laterality discrimination task. To the best of our knowledge of the current scientific literature, to date, no publication has described how psychological variables can influence the limb laterality discrimination in FMS patients. The main objective of this study was to assess the status of body schema using limb laterality discrimination tasks in women with FMS compared to healthy subjects. The secondary aim was to evaluate how emotional and cognitive factors influence the limb laterality discrimination task in patients with FMS and healthy subjects.

2. Materials and Methods

This study was a cross-sectional study conducted according to the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) statement.

2.1. Participants

The study sample comprised seventeen women with a prior formal diagnosis of FMS who were recruited from the fibromyalgia association “AFINSYFACRO” in Móstoles, Spain and seventeen healthy women who served as controls recruited from a local support group through advertisements and informative presentations in the facilities of the Rey Juan Carlos University. This was intended to ensure that they had no relationship of any kind with the subjects who belonged to the fibromyalgia association. Data were collected from August 2022 to October 2022. The study protocol was approved by the Ethical Review Board of the Rey Juan Carlos University (2605202012920) in accordance with the Declaration of Helsinki, and all participants provided written informed consent before participating. The inclusion criteria for FMS patients in this study were: (1) medical diagnosis of fibromyalgia; (2) more than 12 weeks on pain; (3) speaking and understanding Spanish correctly. The study excluded FMS patients with: (1) cognitive inability to understand and correctly complete any of the measurement variables; (2) previous experience with treatments or other investigations in which the recognition of the laterality of different parts of the human body has been used. The inclusion criteria for the control participants were: (1) no pain (NPRS = 0); (2) speak and understand Spanish correctly. We excluded participants with: (1) previous episode of musculoskeletal pain in the last week; (2) presence of rheumatologic disease. A flowchart is shown in Figure 1.

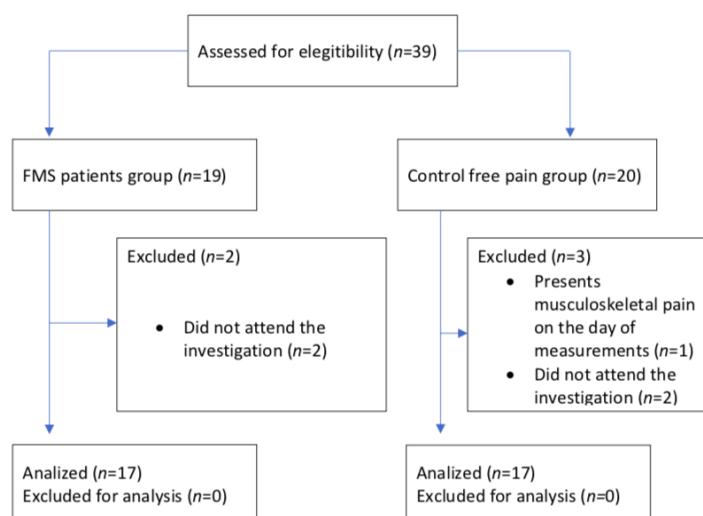


Figure 1. Study design. The following flowchart shows how the participants are distributed in the FMS study group and in the control group of healthy individuals. The discarded cases also shown, as they either did not meet the selection criteria or abandoned the investigation.

2.2. Pain and Clinical Status

Pain and clinical status were assessed by using self-administered questionnaires. FMS patients provided an overall measure of pain severity on a numeric pain rating scale (NPRS), and the impact of ongoing pain and daily function was evaluated by the Spanish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). This questionnaire has been validated and adapted to the Spanish population with a sensitivity of 85.6% (95% CI: 83.1–88.1) and a specificity of 73.2% (95% CI: 68.4–78) [56,57].

2.3. Left/Right Judgment Test (LRJT)

A series of 20 and 50 images representing left hands or right hands and a series of 20 and 50 images representing left feet and right feet, with different rotations and seen from palmar or dorsal views, were shown on the screen of an electronic device using software with an installed application. The order of appearance and the sequential images displayed were random. The images were shown for a maximum duration of 10 s or until the answer was made. Patients were instructed to indicate hand or foot side as quickly and accurately as possible by pressing the appropriate key on the screen of the electronic device: “Left” for the left and “Right” for the right. Participants saw an example image to familiarize themselves with the test and were instructed not to move their limbs during the test. The reaction time (s) and the correct hits (%) were recorded as result measurements. Application software collected the reaction time and the hit percentage data. The reliability of the Recognise online application has previously been established in populations with and without pain [42]. The intraclass correlation coefficient (ICC) response time for “feet” was ICC = 0.63–0.75, and for “trunk” ICC = 0.51–0.91. The accuracy of the laterality recognition answers was ICC = 0.61–0.77 for “feet” and ICC = 0.69–0.71 for “trunk” [49]. The internal and external validity were established before the application was online. Trials were conducted using a cluster of images tested with the letters “L” for “left” and “R” for “right”. The application was tested three times, and the internal validity was 100% [45].

“Left” and “right” were included as factors in the analysis because the study conducted by Saimpont et al. [58] performed a similar separation in their research on hands.

2.4. Anxiety

Anxiety was measured with the validated Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), especially with the anxiety subscale. This subscale consists of seven items, with a score ranging from 0 to 3 for each. A total score of more than 10 points indicates anxiety, whereas a score ranging from 8–10 represents a borderline case and a score of less than 8 points represents no significant anxiety [59]. This test has shown an excellent reliability (ICC = 0.85) [60].

2.5. Depression

Depression was evaluated by the validated Spanish version of the Beck Depression Inventory—Second Edition (BDI-II) [61], which is a widely used 21-item self-report inventory that has been proven to be highly accurate for measuring the severity of depression in patients with chronic pain [62,63]. Each of the 21 items scores from 0 to 3, with a maximum score of 63 points. A score of 0 to 13 points indicates that there is minimal depression, 14 to 19 points indicates mild depression, 20 to 28 points indicate moderate depression, and 29 or more points indicate severe depression [61]. It has shown good reliability (ICC between 0.73 and 0.86) [64].

2.6. Pain Catastrophizing

- Pain catastrophizing was measured with the validated Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS). This is a self-administered scale consisting of 13 items with a score ranging from 0 “Not at all” to 4 “All the time.” It presents three dimensions: (1) helplessness corresponds to questions 1 to 5 and 12 and refers to the person’s belief about their capability to influence their pain; (2) magnification corresponds to questions 6, 7, and 13 and refers to exaggeration of the threatening properties of the painful stimulus; (3) rumination corresponds to questions 8 to 11 and refers to the patients’ inability to stop thinking of their pain and to avoid the idea.

A total score is yielded (ranging from 0–52), whereby higher scores are representative of greater pain catastrophizing. The reliability of the scale is excellent (ICC = 0.94) [65].

2.7. Fear-Related Movement (Kinesiophobia)

- The Spanish version of Tampa Kinesiophobia scale (TSK-11) was used to measure the fear that a patient has of movement. It consists of 11 items, each with 1 of 4 response options, where “strongly disagree” scores 1 point and “strongly agree” scores 4 points. Therefore, the total score will vary between a minimum of 11 and a maximum of 44. A high score means a greater fear of movement/injury, that is, high levels of fear-related movement [66]. The TSK-11 has been shown to be consistent, reliable, and appropriate to assess fear of movement in patients with FMS within a clinical context (ICC = 0.85) [66,67].

2.8. Data Analysis

The data analysis was performed with the Statistics Package for Social Science (SPSS 25.00, IBM Chicago, IL, USA). A 95% confidence interval (95% CI) was employed, and all values with a *p*-value lower than 0.05 were considered to be statistically significant. The Chi-square test was used to compare the differences between nominal variables (such as profession or marital status). Each group comprised seventeen participants; normality tests were performed and no statistical differences were found that would determine an abnormal distribution (The Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov tests were used). Student’s *t*-test for independent samples was used as a statistical test to compare continuous variables between groups. The effect size (Cohen’s *d*) was then calculated to compare the study variables. According to Cohen’s method, the effect was considered small (0.20–0.49),

medium (0.50–0.79), or large (>0.8). The relationship between LRJT and psychological variables (depression, anxiety, catastrophizing, and fear-related movement), was analyzed using with the Spearman Rho correlation coefficient. For statistical analysis, the significance level for all tests was $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Baseline Clinical Status of FMS Patients

Seventeen participants were healthy female controls (with a mean age of 49.71 ± 8.50 years), and seventeen patients were women diagnosed with FMS (with a mean age of 51.29 ± 7.22 years). According to the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), patients had, on average, mild to moderate symptoms and moderate to severe function deficits, with 86.88 ± 3.28 . The mean pain intensity was 6/10 (SD ± 2). In relation to the sociodemographic variables shown in Table 1, there were no statistically significant differences between healthy subjects and patients.

Table 1. Descriptive statistics in demographic measures ($n = 34$).

Measures	FMS ($n = 30$)	Pain-Free Controls ($n = 30$)	p Value Independent Samples Student's t -Test
Age	51.29 ± 7.22	49.71 ± 8.50	0.56
Pain (NPRS)	6.00 ± 2.00	-	
FIQ	86.88 ± 3.28	-	

Data are presented as means (SD). Patients in the FMS sample presented high clinical pain intensity on the numeric pain rating scale (NPRS) and high levels of impact of the disease, measured with the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). The FIQ and NPRS were administered only to FMS participants.

3.2. Impairment of Limb Laterality Discrimination

FM patients had longer reaction times (hands, 20 images: $t = 2.251$, $p < 0.031$, $d = 0.69$; hands, 50 images: $t = 2.621$, $p < 0.013$, $d = 0.64$). The Student's t -test showed statistical significance for reaction time taken to judge the laterality of hands, with a moderate effect size. The recording of the right/left laterality judgment task measurements was used to count the right/left recognition hit scores (% successes) and the reaction time for the response. The reaction time for hand images when 20 and 50 were shown to the healthy volunteers was a mean of 2.11 s and 2.37 s, respectively (SD: 0.54 s and 0.45 s, respectively). In the group of FMS patients, reaction time was longer for 20 hand images, at 2.80 s (SD: 1.15 s), and for 50 hand images it was 3.01 s (SD: 0.90 s). There were statistically significant differences for both tasks (hands, 20: $t = 2.251$; $p < 0.01$; hands, 50: $t = 2.621$; $p < 0.13$). For the rest of the laterality discrimination measurement variables, no statistically significant differences were found. Data are shown in Table 2.

3.3. Emotional and Cognitive Factors

Patients with FMS had higher scores on the HADS anxiety subscale, indicative of the presence of moderate-to-severe anxiety symptoms compared to healthy controls. The independent sample Student's t -test revealed significant inter-group differences ($t = 3.405$; $p < 0.0001$, $d = 3.25$), with a high effect size. Patients with FMS had higher scores on the BDI-II, at levels indicative of a depressive disorder with moderate or severe symptoms. There were statistically significant differences between patients and healthy subjects on the BDI-II ($t = 14.184$; $p < 0.0001$, $d = 28.58$), with a high effect size. Patients with FMS showed cognitive characteristics of pain catastrophism, obtaining higher scores on the PCS compared to the controls. The independent sample Student's t -test revealed significant inter-group differences ($t = 14.207$; $p < 0.0001$, $d = 19.05$), with a high effect size. In the three dimensions of pain catastrophizing, statistically significant differences were also obtained between groups; these were helplessness ($t = 11.361$; $p < 0.0001$, $d = 9.05$); magnification ($t = 5.712$; $p < 0.0001$, $d = 3.17$); and rumination ($t = 10.135$; $p < 0.0001$, $d = 6.82$). FMS

patients showed negative cognitive beliefs regarding fear of movement/reinjury, obtaining higher scores on the TSK-11 compared to the control group ($t = 6.512$; $p < 0.0001$, $d = 17.23$), with a high effect size. There were statistically significant differences between patients and healthy subjects on the TSK-11. Data are shown in Table 3.

Table 2. Group comparison of right/left judgment performance between FM and pain-free controls.

Measures	FMS ($n = 17$)	Pain-Free Controls ($n = 17$)	p Value Samples Student's t -test
ACC hands (20 images)	84.85 \pm 9.57	87.64 \pm 6.92	0.377
ACC hands (50 images)	84.41 \pm 7.11	88.82 \pm 6.82	0.074
RT hands (20 images)	2.80 \pm 1.15	2.11 \pm 0.54	0.031 *
RT hands (50 images)	3.01 \pm 0.90	2.37 \pm 0.45	0.013 *
ACC feet (20 images)	89.55 \pm 7.76	89.85 \pm 4.87	0.896
ACC feet (50 images)	87.11 \pm 8.12	89.29 \pm 6.59	0.397
RT feet (20 images)	2.58 \pm 1.27	2.00 \pm 0.41	0.087
RT feet (50 images)	2.72 \pm 1.14	2.25 \pm 0.58	0.137

This table shown a group comparison of right/left judgment performance. ACC = accuracy in %, RT = reaction time in seconds, FM: fibromyalgia. Results are displayed as mean \pm SD. * indicates values with a p -value lower than 0.05 (statistically significant).

Table 3. Between-group comparison of psychological variables.

Measures	FMS ($n = 17$)	Pain-Free Controls ($n = 17$)	p Value Independent Samples Student's t -Test
Anxiety	11.12 \pm 2.54	7.88 \pm 2.97	0.002 *
Depression	38.35 \pm 8.01	9.76 \pm 2.19	0.000 *
Pain catastrophizing	33.82 \pm 3.43	14.76 \pm 4.33	0.000 *
Helplessness	16.06 \pm 2.19	7.00 \pm 2.44	0.000 *
Magnification	6.65 \pm 1.69	3.47 \pm 1.54	0.000 *
Rumination	11.12 \pm 1.53	4.29 \pm 2.31	0.000 *
Fear-related movement	31.76 \pm 3.73	14.53 \pm 10.25	0.000 *

This table shows differences between groups in psychological variables of anxiety, depression, and pain catastrophism (including the three dimensions: helplessness, magnification, and rumination). * indicates values with p -values inferior to 0.05 (statistically significant). FMS patients showed elevated levels of anxiety and depression symptoms and negative cognitive distortions regarding pain catastrophizing and fear-related movement compared to healthy subjects.

3.4. Correlation Analysis

The bivariate relationships between the psychological variables (depression, anxiety, catastrophism, and fear-related movement) and the reaction time and laterality recognition ability of the patients were examined. No statistically significant correlations were found

between psychological variables, reaction time, and the percentage of correct identifications of hand and foot images. The results can be seen in Table 4.

Table 4. Correlation coefficients between performance on the lateral limb discrimination and psychological variables.

Measures	Anxiety	Depression	Pain Catastrophizing	Fear-Related Movement
ACC hands (20 images)	−0.43	−0.42	−0.08	0.02
ACC hands (50 images)	−0.33	−0.20	0.19	0.18
RT hands (20 images)	−0.48	−0.30	−0.19	−0.45
RT hands (50 images)	−0.28	−0.32	−0.22	0.43
ACC feet (20 images)	−0.03	−0.04	0.06	−0.04
ACC feet (50 images)	−0.37	−0.01	−0.02	0.28
RT feet (20 images)	−0.13	−0.40	0.03	−0.41
RT feet (50 images)	0.07	−0.28	0.00	−0.24

This table shows the correlation coefficients between performance on the lateral recognition test and psychological variables. ACC = accuracy, RT = reaction time. No correlation was found between limb laterality discrimination and psychological variables.

4. Discussion

The main objective of this study was to assess the status of body schema of women with FMS compared to healthy subjects using limb laterality discrimination tasks. The secondary aim was to evaluate the influence of emotional and cognitive factors on the limb laterality discrimination task in patients with FMS and healthy subjects. This study showed that the ability to discriminate limbs from hands was impaired in terms of reaction time in patients with FMS, and these patients had higher rates of psychological disorders than the healthy subjects. In addition, the psychological variables were correlated with the laterality discrimination task. The statistical analysis determined that these variables did not influence the performance of the task.

4.1. Limb Laterality Discrimination and Psychological Variables in Fibromyalgia Pain Syndrome

According to the current scientific literature, there are only two studies that have evaluated laterality discrimination in patients with FMS. In both studies, the results showed that patients with FMS had an impaired ability to discriminate laterality [54,55]. In one of the former investigations, they found an impaired ability to perform two-point discrimination, which is also indicative of alterations in the body schema [54]. In the other recent investigation carried out by our group, limb laterality discrimination was correlated with somatosensory variables related to pain (pressure pain threshold and conditioned pain modulation) [55].

Despite the remarkable relevance of emotional and cognitive factors to the experience of pain, the previous research did not use standardized measures to evaluate these variables, which may influence the clinical statuses of patients with FMS and its potential influence on laterality discrimination. In this investigation, the study of emotional and

cognitive aspects and their influence on limb laterality discrimination in patients with FMS was conscientiously deepened. With regard to psychological variables, our results are consistent with the results of other investigations in which anxiety, depression [26], pain catastrophizing [25,68,69], and fear-related movement [28,29,67] were measured in patients with FMS. The results demonstrate the presence of emotional and cognitive disorders in this population.

Subsequently, regarding limb laterality discrimination, our results are in line with previous studies on patients with FMS [54,55]. In the present study, patients with FMS took more time to discriminate the side of each limb. According to the nature of the task, this extra time needed to discriminate laterality is required to correct an initial error in the judgment of this task [34]. Another hypothesis suggests that the increase in reaction time is related to a protective process due to the prediction and avoidance of pain during movement planning in people with these traits (given that the recognition of laterality and the movements executed activate related areas in the brain) [40]. Nevertheless, the statistical analysis of correlation conducted by the present study ruled out this hypothesis, since none of the cognitive (pain catastrophizing and fear-related movement) or emotional (anxiety and depression) factors were correlated with the ability to discriminate the laterality of limbs. On the other hand, the inability to discriminate the laterality of the hands, with no significant differences found for the feet, may be owing to the hand being one of the body regions with the largest area of representation in both the somatosensory and motor cortex, according to the somatotopic maps established by Penfield [70,71]

Some previous publications on other chronic pain conditions which studied the laterality discrimination task and psychological variables have found a relationship between them, whereas others have not [51–53]. Elsig et al. [51] carried out a study on patients with neck pain that correlated the laterality discrimination task with the Fear Avoidance Beliefs Questionnaire, without finding a statistically significant association. Lee et al. [52] conducted a study in patients with complex regional pain syndrome (CRPS), where subjects only showed longer RTs for the upper lip lift than other types of facial expressions. This reflects a deficit in mental rotation tasks, especially for lower-facial-region pain expressions in CRPS, which may be related to the psychosocial aspects of pain. However, they did not further study the comprehensive intra- and interpersonal influences of these aspects further (they used the BDI scale to assess depression). In the research by Pedler et al. [53] in populations with neck pain and whiplash-associated disorders (WAD), they found no correlation between laterality discrimination and the post-traumatic stress symptoms scale. In this study, the laterality discrimination ability of patients with WAD was not impaired. Our study is the first to delve into the study of the relationship between psychological variables (depression, anxiety, fear of movement, and catastrophizing) and the laterality discrimination task in patients with FMS by performing a statistical correlation analysis.

4.2. Why Do Psychological Variables Not Influence Limb Laterality Discrimination? A Neurophysiological Explanation

According to the current scientific literature, relationships have been found between psychological variables and functional alterations in brain activity. Studies had found elevated catastrophizing to be associated with reduced left amygdala connectivity with the supramarginal gyrus and increased left amygdala connectivity with the hippocampus, dorsal striatum, paracingulate, and motor regions. It was concluded that resting-state functional connectivity between the left amygdala (a core emotion hub) and the inferior parietal lobe (involved in appraisal and integration of bodily signals, as well as attentional reorienting) explains associations between daily-life relevant catastrophizing and threat/safety learning [72]. In addition, catastrophizing has been found to affect the relationship between clinical pain and resting-state functional connectivity among the anterior cingulate cortex (ACC), dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), insula, and S1 [73]. With regard to fear-related movement, studies using fMRI showed that greater fear-related movement was positively associated with greater activity in the cerebello-frontal network [74]. Increased

functional connectivity between the right dlPFC and the right anterior insular cortex (aIC) is also significantly associated with increased TSK [75]. Negative emotional stimuli (anxiety or depression) activate a broad network of brain regions, including the medial prefrontal (mPFC) and ACC cortices [76]. During limb laterality discrimination, the participants must accomplish a process of implicit motor imagery (the patients are not asked to carry out imagined movements; therefore, the participants are not aware of carrying out this process of motor imagery). Neuroimaging studies using positron emission tomography have shown that this process involves the activation of different brain areas. Immediately after the presentation of the visual stimulus, the attentional process involves an activation of the ACC and the attentional parietal areas contralateral to the stimulated hemisphere. The visual process activates occipital areas contralateral to the stimulated hemisphere. During the process of implicit motor imagery, blood flow increases (without being activated) in primary motor and somatosensory areas similar to those that are activated when there is a real movement or an explicit motor imagery process. These areas were activated during the process of implicit motor imagery. In the left hemisphere, without differentiating one extremity from another, these were the supplementary motor area, the superior premotor cortex (Brodmann area 6), and the inferior parietal cortex (Brodmann area 40); in the right hemisphere, without differentiating one member from another, these were the superior premotor cortex, the insula, the superior parietal cortex (Brodmann area 7), and the inferior occipitotemporal cortex (Brodmann area 37) [34]. It is pertinent to emphasize that, even though brain areas with altered function are activated in patients with cognitive factors such as pain catastrophism or fear-related movement, this is not related to a better or worse performance of laterality discrimination. This likely happens owing to the implicit nature of the task, as the patient is not consciously carrying out this motor imagery process.

4.3. Limitations

The first limitation is that the evaluators who carried out the measurements were not blinded and knew the group to which the participants belonged. The second limitation is that the medications the patients were taking were not assessed, as this could have influenced the results when judging laterality. Finally, the sample size of this study was reduced.

4.4. Future Research Lines

We suggest that future research should focus on clinical trials that determine the efficacy of therapies based on motor imagery for the treatment of pain and the improvement of the body schema of patients with FMS.

5. Conclusions

This study showed that patients with FMS have selective impairment of left/right discrimination and greater psychological disorders compared to healthy subjects. No correlation was found between psychological variables and hand and foot laterality discrimination in FMS patients. The results are in line with previous reports which suggested the presence of altered body schema, central sensitization, and psychological disorders in patients with FMS.

Author Contributions: Conceptualization, V.R.-A., A.G.-C. and F.G.E.; methodology, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E. and J.F.-C.; data curation, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E. and J.F.-C.; writing—original draft preparation, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E., F.C.-M., G.B.K. and J.F.-C.; writing—review and editing, V.R.-A., A.G.-C., F.G.E., F.C.-M., G.B.K. and J.F.-C.; supervision, A.G.-C. and F.G.E.; project administration, V.R.-A., A.G.-C. and F.G.E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethical Review Board of the Rey Juan Carlos University (2605202012920) in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We would like to acknowledge the fibromyalgia association for all their support: “AFINSYFACRO” in Móstoles, Spain.

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

References

- Merskey, H.; Bogduk, N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl.* **1986**, *3*, S1–S226.
- Melzack, R. From the Gate to the Neuromatrix. *Pain* **1999**, *82* (Suppl. 6), S121–S126. [\[CrossRef\]](#)
- International Association for the Study of Pain (IASP) IASP Terminology (Internet). 2017. Available online: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (accessed on 1 October 2022).
- Knudsen, L.; Petersen, G.L.; Nørskov, K.N.; Vase, L.; Finnerup, N.; Jensen, T.S.; Svensson, P. Review of Neuroimaging Studies Related to Pain Modulation. *Scand. J. Pain* **2018**, *2*, 108–120. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Bushnell, M.C.; Čeko, M.; Low, L.A. Cognitive and Emotional Control of Pain and Its Disruption in Chronic Pain. *Nat. Rev. Neurosci.* **2013**, *14*, 502–511. [\[CrossRef\]](#)
- Malfliet, A.; Coppieters, I.; van Wilgen, P.; Kregel, J.; de Pauw, R.; Dolphens, M.; Ickmans, K. Brain Changes Associated with Cognitive and Emotional Factors in Chronic Pain: A Systematic Review. *Eur. J. Pain* **2017**, *21*, 769–786. [\[CrossRef\]](#)
- Wolfe, F.; Brähler, E.; Hinz, A.; Häuser, W. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results from a Survey of the General Population. *Arthritis Care Res.* **2013**, *65*, 777–785. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Wolfe, F.; Ross, K.; Anderson, J.; Russell, I.J.; Hebert, L. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis Rheum.* **1995**, *38*, 19–28. [\[CrossRef\]](#)
- Wolfe, F.; Smythe, H.A.; Yunus, M.B.; Bennett, R.M.; Bombardier, C.; Goldenberg, D.L.; Tugwell, P.; Campbell, S.M.; Abeles, M.; Clark, P.; et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **1990**, *33*, 160–172. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Sarzi-Puttini, P.; Buskila, D.; Carrabba, M.; Doria, A.; Atzeni, F. Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now? *Semin. Arthritis Rheum.* **2008**, *37*, 353–365. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Staud, R.; Domingo, M. Evidence for Abnormal Pain Processing in Fibromyalgia Syndrome. *Pain Med.* **2001**, *2*, 208–215. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Silverman, S.L.; Harnett, J.; Zlateva, G.; Mardekian, J. Identifying Fibromyalgia-Associated Symptoms and Conditions from a Clinical Perspective: A Step toward Evaluating Healthcare Resource Utilization in Fibromyalgia. *Pain Pract.* **2010**, *10*, 520–529. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Serra, J.; Collado, A.; Solà, R.; Antonelli, F.; Torres, X.; Salgueiro, M.; Quiles, C.; Bostock, H. Hyperexcitable C Nociceptors in Fibromyalgia. *Ann. Neurol.* **2014**, *75*, 196–208. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Desmeules, J.A.; Cedraschi, C.; Rapiti, E.; Baumgartner, E.; Finckh, A.; Cohen, P.; Dayer, P.; Vischer, T.L. Neurophysiologic Evidence for a Central Sensitization in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 1420–1429. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gracely, R.H.; Ambrose, K.R. Neuroimaging of Fibromyalgia. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2011**, *25*, 271–284. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kaplan, C.M.; Schrepf, A.; Vatansever, D.; Larkin, T.E.; Mawla, I.; Ichesco, E.; Kochlefl, L.; Harte, S.E.; Clauw, D.J.; Mashour, G.A.; et al. Functional and Neurochemical Disruptions of Brain Hub Topology in Chronic Pain. *Pain* **2019**, *160*, 973–983. [\[CrossRef\]](#)
- Staud, R.; Robinson, M.E.; Vierck, C.J.; Price, D.D. Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) Attenuate Temporal Summation of Second Pain in Normal Males but Not in Normal Females or Fibromyalgia Patients. *Pain* **2003**, *101*, 167–174. [\[CrossRef\]](#)
- Harris, R.E.; Clauw, D.J.; Scott, D.J.; McLean, S.A.; Gracely, R.H.; Zubieta, J.-K. Decreased Central Mu-Opioid Receptor Availability in Fibromyalgia. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 10000–10006. [\[CrossRef\]](#)
- O’Brien, A.T.; Deitos, A.; Triñanes Pego, Y.; Fregni, F.; Carrillo-de-la-Peña, M.T. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J. Pain* **2018**, *19*, 819–836. [\[CrossRef\]](#)
- Jones, K.D.; Horak, F.B.; Winters-Stone, K.; Irvine, J.M.; Bennett, R.M. Fibromyalgia Is Associated with Impaired Balance and Falls. *J. Clin. Rheumatol.* **2009**, *15*, 16–21. [\[CrossRef\]](#)
- Burgunder, J.M. Pathophysiology of Akinetic Movement Disorders: A Paradigm for Studies in Fibromyalgia? *Z. Rheumatol.* **1998**, *57* (Suppl. 2), 27–30. [\[CrossRef\]](#)
- Lee, Y.C.; Nassikas, N.J.; Clauw, D.J. The Role of the Central Nervous System in the Generation and Maintenance of Chronic Pain in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis and Fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* **2011**, *13*, 211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

23. Valenzuela-Moguillansky, C.; Reyes-Reyes, A.; Gaete, M.I. Exteroceptive and Interoceptive Body-Self Awareness in Fibromyalgia Patients. *Front. Hum. Neurosci.* **2017**, *11*, 117. [[CrossRef](#)]
24. Yunus, M.B.; Aldag, J.C. Restless Legs Syndrome and Leg Cramps in Fibromyalgia Syndrome: A Controlled Study. *BMJ* **1996**, *312*, 1339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Lee, J.; Protsenko, E.; Lazaridou, A.; Franceschelli, O.; Ellingsen, D.M.; Mawla, I.; Isenburg, K.; Berry, M.P.; Galenkamp, L.; Loggia, M.L.; et al. Encoding of Self-Referential Pain Catastrophizing in the Posterior Cingulate Cortex in Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* **2018**, *70*, 1308–1318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Bernik, M.; Sampaio, T.P.A.; Gandarela, L. Fibromyalgia Comorbid with Anxiety Disorders and Depression: Combined Medical and Psychological Treatment. *Curr. Pain Headache Rep.* **2013**, *17*, 358. [[CrossRef](#)]
27. Giesecke, T.; Williams, D.A.; Harris, R.E.; Cupps, T.R.; Tian, X.; Tian, T.X.; Gracely, R.H.; Clauw, D.J. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 2916–2922. [[CrossRef](#)]
28. Leon-Llamas, J.L.; Murillo-Garcia, A.; Villafaina, S.; Domínguez-Muñoz, F.J.; Morenas, J.; Gusi, N. Relationship between Kinesiophobia and Mobility, Impact of the Disease, and Fear of Falling in Women with and without Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8257. [[CrossRef](#)]
29. Kocyiğit, B.F.; Akaltun, M.S. Kinesiophobia Levels in Fibromyalgia Syndrome and the Relationship Between Pain, Disease Activity, Depression. *Arch. Rheumatol.* **2020**, *35*, 214–219. [[CrossRef](#)]
30. Haider, S.; Janowski, A.J.; Lesnak, J.B.; Hayashi, K.; Dailey, D.L.; Chimenti, R.; Frey-Law, L.A.; Sluka, K.A.; Berardi, G. A Comparison of Pain, Fatigue, and Function between Post-COVID-19 Condition, Fibromyalgia, and Chronic Fatigue Syndrome: A Survey Study. *Pain* **2022**, *164*, 385–401. [[CrossRef](#)]
31. Lazaridou, A.; Paschali, M.; Vilsmark, E.S.; Wilkins, T.; Napadow, V.; Edwards, R. The Impact of COVID-19 Pandemic on Mental and Physical Wellbeing in Women with Fibromyalgia: A Longitudinal Mixed-Methods Study. *BMC Womens Health* **2022**, *22*, 267. [[CrossRef](#)]
32. Martínez, E.; Aira, Z.; Buesa, I.; Aizpurua, I.; Rada, D.; Azkue, J.J. Embodied Pain in Fibromyalgia: Disturbed Somatopresentations and Increased Plasticity of the Body Schema. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0194534. [[CrossRef](#)]
33. Lotze, M.; Moseley, G.L. Role of Distorted Body Image in Pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2007**, *9*, 488–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Parsons, L.M. Integrating Cognitive Psychology, Neurology and Neuroimaging. *Acta Psychol.* **2001**, *107*, 155–181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Haggard, P.; Iannetti, G.D.; Longo, M.R. Spatial Sensory Organization and Body Representation in Pain Perception. *Curr. Biol.* **2013**, *23*, R164–R176. [[CrossRef](#)]
36. Tsay, A.; Allen, T.J.; Proske, U.; Giummarra, M.J. Sensing the Body in Chronic Pain: A Review of Psychophysical Studies Implicating Altered Body Representation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2015**, *52*, 221–232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Wand, B.M.; Parkitny, L.; O'Connell, N.E.; Luomajoki, H.; McAuley, J.H.; Thacker, M.; Moseley, G.L. Cortical Changes in Chronic Low Back Pain: Current State of the Art and Implications for Clinical Practice. *Man. Ther.* **2011**, *16*, 15–20. [[CrossRef](#)]
38. Anderson, W.S.; Weiss, N.; Lawson, H.C.; Ohara, S.; Rowland, L.; Lenz, F.A. Demonstration of Motor Imagery Movement and Phantom Movement-Related Neuronal Activity in Human Thalamus. *Neuroreport* **2011**, *22*, 88–92. [[CrossRef](#)]
39. Nijs, J.; Daenen, L.; Cras, P.; Struyf, F.; Roussel, N.; Oostendorp, R.A.B. Nociception Affects Motor Output: A Review on Sensory-Motor Interaction with Focus on Clinical Implications. *Clin. J. Pain* **2012**, *28*, 175–181. [[CrossRef](#)]
40. Moseley, G.L. Why Do People with Complex Regional Pain Syndrome Take Longer to Recognize Their Affected Hand? *Neurology* **2004**, *62*, 2182–2186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Moseley, G.L.; Flor, H. Targeting Cortical Representations in the Treatment of Chronic Pain. *Neurorehabil. Neural Repair* **2012**, *26*, 646–652. [[CrossRef](#)]
42. Bray, H.; Moseley, G.L. Disrupted Working Body Schema of the Trunk in People with Back Pain. *Br. J. Sports Med.* **2011**, *45*, 168–173. [[CrossRef](#)]
43. Bowering, K.J.; Butler, D.S.; Fulton, I.J.; Moseley, G.L. Motor Imagery in People with a History of Back Pain, Current Back Pain, Both, or Neither. *Clin. J. Pain* **2014**, *30*, 1070–1075. [[CrossRef](#)]
44. von Piekartz, H.; Wallwork, S.B.; Mohr, G.; Butler, D.S.; Moseley, G.L. People with Chronic Facial Pain Perform Worse than Controls at a Facial Emotion Recognition Task, but It Is Not All about the Emotion. *J. Oral Rehabil.* **2015**, *42*, 243–250. [[CrossRef](#)]
45. Wallwork, S.B.; Butler, D.S.; Fulton, I.; Stewart, H.; Darmawan, I.; Moseley, G.L. Left/Right Neck Rotation Judgments Are Affected by Age, Gender, Handedness and Image Rotation. *Man. Ther.* **2013**, *18*, 225–230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Breckenridge, J.D.; McAuley, J.H.; Butler, D.S.; Stewart, H.; Moseley, G.L.; Ginn, K.A. The Development of a Shoulder Specific Left/Right Judgement Task: Validity & Reliability. *Musculoskelet. Sci. Pract.* **2017**, *28*, 39–45. [[PubMed](#)]
47. Schmid, A.B.; Coppeters, M.W. Left/Right Judgment of Body Parts Is Selectively Impaired in Patients with Unilateral Carpal Tunnel Syndrome. *Clin. J. Pain* **2012**, *28*, 615–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Reinersmann, A.; Haarmeyer, G.S.; Blankenburg, M.; Frettlöh, J.; Krumova, E.K.; Ocklenburg, S.; Maier, C. Left Is Where the L Is Right. Significantly Delayed Reaction Time in Limb Laterality Recognition in Both CRPS and Phantom Limb Pain Patients. *Neurosci. Lett.* **2010**, *486*, 240–245. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Linder, M.; Michaelson, P.; Röijezon, U. Laterality Judgments in People with Low Back Pain—A Cross-Sectional Observational and Test-Retest Reliability Study. *Man. Ther.* **2016**, *21*, 128–133. [[CrossRef](#)]

50. Ravat, S.; Olivier, B.; Gillion, N.; Lewis, F. Laterality Judgment Performance between People with Chronic Pain and Pain-Free Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physiother. Theory Pract.* **2020**, *36*, 1279–1299. [\[CrossRef\]](#)
51. Elsig, S.; Luomajoki, H.; Sattelmayer, M.; Taeymans, J.; Tal-Akabi, A.; Hilfiker, R. Sensorimotor Tests, Such as Movement Control and Laterality Judgment Accuracy, in Persons with Recurrent Neck Pain and Controls. A Case-Control Study. *Man. Ther.* **2014**, *19*, 555–561. [\[CrossRef\]](#)
52. Lee, W.J.; Choi, S.-H.; Jang, J.H.; Moon, J.Y.; Kim, Y.C.; Noh, E.; Shin, J.E.; Shin, H.; Kang, D.-H. Different Patterns in Mental Rotation of Facial Expressions in Complex Regional Pain Syndrome Patients. *Medicine* **2017**, *96*, e7990. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Pedler, A.; Motlagh, H.; Sterling, M. Laterality Judgments Are Not Impaired in Patients with Chronic Whiplash Associated Disorders. *Man. Ther.* **2013**, *18*, 72–76. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Martínez, E.; Guillen, V.; Buesa, I.; Azkue, J.J. A Distorted Body Schema and Susceptibility to Experiencing Anomalous Somatosensory Sensations in Fibromyalgia Syndrome. *Clin. J. Pain* **2019**, *35*, 887–893. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Riquelme-Aguado, V.; Gil-Crujera, A.; Fernández-Carnero, J.; Cuenca-Martínez, F.; Gómez Esquer, F. Limb Laterality Discrimination, Evoked Sensations and Somatosensory Behavior in Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 7495. [\[CrossRef\]](#)
56. Rivera, J.; González, T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A Validated Spanish Version to Assess the Health Status in Women with Fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2004**, *22*, 554–560.
57. Casanueva, B.; García-Fructuoso, F.; Belenguer, R.; Alegre, C.; Moreno-Muelas, J.V.; Hernández, J.L.; Pina, T.; González-Gay, M.Á. The Spanish Version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Reliability and Validity Assessment. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2016**, *34*, S55–S58.
58. Saimpont, A.; Pozzo, T.; Papaxanthis, C. Aging Affects the Mental Rotation of Left and Right Hands. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e6714. [\[CrossRef\]](#)
59. Ryde-Brandt, B. Anxiety and Depression in Mothers of Children with Psychotic Disorders and Mental Retardation. *Br. J. Psychiatry* **1990**, *156*, 118–121. [\[CrossRef\]](#)
60. Herrero, M.J.; Blanch, J.; Peri, J.M.; de Pablo, J.; Pintor, L.; Bulbena, A. A Validation Study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish Population. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2003**, *25*, 277–283. [\[CrossRef\]](#)
61. Sanz, J. Adaptación Española Del Inventario Para La Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades Psicométricas En Pacientes Con Trastornos Psicológicos. *Clin. Salud* **2005**, *16*, 121–142.
62. Olaya-Contreras, P.; Persson, T.; Styf, J. Comparison between the Beck Depression Inventory and Psychiatric Evaluation of Distress in Patients on Long-Term Sick Leave Due to Chronic Musculoskeletal Pain. *J. Multidiscip. Healthc.* **2010**, *3*, 161–167. [\[CrossRef\]](#)
63. Choi, Y.; Mayer, T.G.; Williams, M.J.; Gatchel, R.J. What Is the Best Screening Test for Depression in Chronic Spinal Pain Patients? *Spine J.* **2014**, *14*, 1175–1182. [\[CrossRef\]](#)
64. Wiebe, J.S.; Penley, J.A. A Psychometric Comparison of the Beck Depression Inventory-II in English and Spanish. *Psychol. Assess.* **2005**, *17*, 481–485. [\[CrossRef\]](#)
65. García Campayo, J.; Rodero, B.; Alda, M.; Sobradiel, N.; Montero, J.; Moreno, S. Validación de La Versión Española de La Escala de La Catastrofización Ante El Dolor (Pain Catastrophizing Scale) En La Fibromialgia. *Med. Clin.* **2008**, *131*, 487–493. [\[CrossRef\]](#)
66. Larsson, C.; Ekval Hansson, E.; Sundquist, K.; Jakobsson, U. Kinesiophobia and Its Relation to Pain Characteristics and Cognitive Affective Variables in Older Adults with Chronic Pain. *BMC Geriatr* **2016**, *16*, 128. [\[CrossRef\]](#)
67. Salvador, E.M.E.S.; Franco, K.F.M.; Miyamoto, G.C.; Dos Santos Franco, Y.R.; Cabral, C.M.N. Analysis of the Measurement Properties of the Brazilian-Portuguese Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia-11 in Patients with Fibromyalgia. *Braz. J. Phys. Ther.* **2021**, *25*, 168–174. [\[CrossRef\]](#)
68. Lami, M.J.; Martínez, M.P.; Miró, E.; Sánchez, A.I.; Guzmán, M.A. Catastrophizing, Acceptance, and Coping as Mediators Between Pain and Emotional Distress and Disability in Fibromyalgia. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* **2018**, *25*, 80–92. [\[CrossRef\]](#)
69. Ellingson, L.D.; Stegner, A.J.; Schwabacher, I.J.; Lindheimer, J.B.; Cook, D.B. Catastrophizing Interferes with Cognitive Modulation of Pain in Women with Fibromyalgia. *Pain Med.* **2018**, *19*, 2408–2422. [\[CrossRef\]](#)
70. Morishita, T.; Miki, K.; Inoue, T. Penfield Homunculus and Recent Advances in Brain Mapping. *World Neurosurg.* **2020**, *134*, 515–517. [\[CrossRef\]](#)
71. Ghimire, P.; Lavrador, J.P.; Baig Mirza, A.; Pereira, N.; Keeble, H.; Borri, M.; Furlanetti, L.; Brogna, C.; Jarosz, J.; Gullan, R.; et al. Intraoperative Mapping of Pre-Central Motor Cortex and Subcortex: A Proposal for Supplemental Cortical and Novel Subcortical Maps to Penfield's Motor Homunculus. *Brain Struct. Funct.* **2021**, *226*, 1601–1611. [\[CrossRef\]](#)
72. Timmers, I.; López-Solà, M.; Heathcote, L.C.; Heirich, M.; Rush, G.Q.; Shear, D.; Borsook, D.; Simons, L.E. Amygdala Functional Connectivity Mediates the Association between Catastrophizing and Threat-Safety Learning in Youth with Chronic Pain. *Pain* **2022**, *163*, 719–728. [\[CrossRef\]](#)
73. Terry, E.L.; Tanner, J.J.; Cardoso, J.S.; Sibille, K.T.; Lai, S.; Deshpande, H.; Deutsch, G.; Price, C.C.; Staud, R.; Goodin, B.R.; et al. Associations between Pain Catastrophizing and Resting-State Functional Brain Connectivity: Ethnic/Race Group Differences in Persons with Chronic Knee Pain. *J. Neurosci. Res.* **2022**, *100*, 1047–1062. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

74. Barber Foss, K.D.; Slutsky-Ganesh, A.B.; Diekfuss, J.A.; Grooms, D.R.; Simon, J.E.; Schneider, D.K.; Jayanthi, N.; Lamplot, J.D.; Hill, D.; Pombo, M.; et al. Brain Activity During Experimental Knee Pain and Its Relationship With Kinesiophobia in Patients With Patellofemoral Pain: A Preliminary Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *J. Sport Rehabil.* **2022**, *31*, 589–598. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Ihara, N.; Wakaizumi, K.; Nishimura, D.; Kato, J.; Yamada, T.; Suzuki, T.; Hashiguchi, S.; Terasawa, Y.; Kosugi, S.; Morisaki, H. Aberrant Resting-State Functional Connectivity of the Dorsolateral Prefrontal Cortex to the Anterior Insula and Its Association with Fear Avoidance Belief in Chronic Neck Pain Patients. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0221023. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Etkin, A.; Egner, T.; Kalisch, R. Emotional Processing in Anterior Cingulate and Medial Prefrontal Cortex. *Trends Cogn. Sci.* **2011**, *15*, 85–93. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

*Estudio del reconocimiento de la
lateralidad y dolor en pacientes con
fibromialgia*

*Víctor Riquelme Aguado
2023*

