



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DEL DOLOR

**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication**

**Título / Title:**

Neuroimagen de la fibromialgia: una enfermedad del cerebro / Neuroimaging of fibromyalgia: a disease of the brain

**Autores / Authors:**

Joan Deus

DOI: [10.20986/resed.2017.3604/2017](https://doi.org/10.20986/resed.2017.3604/2017)

**Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:**

Deus Joan. Neuroimagen de la fibromialgia: una enfermedad del cerebro / Neuroimaging of fibromyalgia: a disease of the brain. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2017. doi: 10.20986/resed.2017.3604/2017.

INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

## NEUROIMAGEN DE LA FIBROMIALGIA: UNA ENFERMEDAD DEL CEREBRO

## NEUROIMAGING OF FIBROMYALGIA: A DISEASE OF THE BRAIN

**J. Deus**

*Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Unidad de Investigación en Resonancia Magnética del Hospital del Mar-Parc Salut Mar. Parc de Recerca Biomèdica. Barcelona*

### **CORRESPONDENCIA:**

Joan Deus

[Joan.Deus@uab.cat](mailto:Joan.Deus@uab.cat)

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Neuroimaging allows us to deepen and understand the neuropathology of chronic pain. Fibromyalgia (FM) is a multisymptomatic diffuse chronic musculoskeletal pain disorder considered as a Central Sensitization syndrome (CS). Currently, thanks to neuroimaging studies, there is sufficient evidence that such patients present a clear alteration of central pain processing.

**Objective:** To compile and synthesize the cerebral functional and morphological alterations agreed upon and described in FM, through the different study techniques offered by Cranial Magnetic Resonance (MRI).

**Method:** Review of prospective studies, only cranial MRI, recorded in PubMed and Cochrane reviews.

**Results:** Patients with FM, compared to healthy volunteers, show a functional hyperactivation of the neural matrix of pain before different non-nociceptive stimuli. They also show an alteration in the functional connectivity of the endogenous descending inhibitory system and sensory processing, as well as the circuits of self-awareness and attention towards pain. Morphologically refers to the combination of a reduction or increase in gray matter volume in several regions of the neural matrix of pain, with little conclusive

data regarding the volume of white matter. Biochemically, an alteration in the level of certain brain metabolites, currently and especially the Glu / Glx complex, is reported in several regions of the neural circuit of pain.

**Conclusions:** Specifically the secondary somatosensory cortex, anterior cingulate cortex and insula appear to play an important role in the central pathophysiology of FM, reinforcing the concept that a failure in the endogenous inhibitory system of pain and/or sensory processing may explain the phenomenon of CS in FM. However, despite the numerous brain alterations described in patients with FM, it is unknown whether the functional and structural alterations objectified with MRI could be a consequence of a chronic nociceptive entry or the cause of the pathogenesis of FM. Nevertheless, the set of neuroimaging results clearly suggest that FM is a disease of the brain.

**Key words:** Fibromyalgia, neuroimaging, magnetic resonance imaging.

## RESUMEN

**Introducción:** La neuroimagen permite profundizar y comprender la neuropatofisiología del dolor crónico. La fibromialgia (FM) es un trastorno de dolor crónico difuso músculo-esquelético multisintomático y considerado como un síndrome de sensibilización central (SC). Actualmente, gracias a los estudios de neuroimagen, hay suficiente evidencia de que dichos pacientes presentan una clara alteración del procesamiento central del dolor.

**Objetivo:** Recopilar y sintetizar las alteraciones funcionales y morfológicas cerebrales consensuadas y descritas en la FM mediante las distintas técnicas de estudio que ofrece la Resonancia Magnética (RM) craneal.

**Método:** Revisión de estudios prospectivos, únicamente de RM craneal, registrados en PubMed y revisiones de Cochrane.

**Resultados:** Los pacientes con FM, respecto a voluntarios sanos, muestran una hiperactivación funcional de la matriz neural del dolor ante diferentes estímulos no-nociceptivos. También muestran una alteración de la conectividad funcional del sistema inhibitorio descendente endógeno y del procesamiento sensorial, así como de los circuitos de auto-conciencia y atención hacia de dolor. Morfológicamente, se objetiva la combinación

de una reducción o incremento del volumen de sustancia gris en varias regiones de la matriz neural del dolor, con pocos datos concluyentes respecto al volumen de sustancia blanca. Bioquímicamente se informa de una alteración del nivel de ciertos metabolitos cerebrales, actual y especialmente del complejo Glu/Glx, en varias regiones del circuito neural del dolor.

**Conclusiones:** Específicamente la corteza somatosensorial secundaria, la corteza cingulada anterior y la ínsula parecen tener un importante papel en la patofisiología central de la FM, afianzándose el concepto de que un fallo en el sistema inhibitorio endógeno del dolor y/o en el procesamiento sensorial puede explicar el fenómeno de SC en la FM. Sin embargo, a pesar de las numerosas alteraciones cerebrales descritas en los pacientes con FM, se desconoce si las alteraciones funcionales y estructurales objetivadas con la RM podrían ser bien consecuencia de una entrada nociceptiva crónica bien la causa de la patogénesis de la FM. No obstante, el conjunto de resultados de neuroimagen permite claramente sugerir que la FM es una enfermedad del cerebro.

**Palabras clave:** Fibromialgia, neuroimagen, resonancia magnética.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es una compleja experiencia sensorial regulada por componentes emocionales y cognitivos e involucra un vasto sistema neural nociceptivo y antinociceptivo (1,2) de procesamiento en paralelo (3,4) que modula la percepción y respuesta de una experiencia dolorosa (5). Los estudios en voluntarios sanos y pacientes con dolor crónico, con técnicas de neuroimagen, permiten constatar que no existe un área cerebral como única responsable del procesamiento del dolor (4-8). En este sentido debe hablarse de un complejo circuito de varias regiones cerebrales, corticales y subcorticales, que conforman la denominada “matriz neural del dolor” (4-6) y que permite integrar las dimensiones sensorio-motoras, emocionales y cognitivas del procesamiento del dolor propuestas por Melzack y Wall (9,10). Las principales áreas cerebrales que la configuran son el tálamo (TAL) y estriado bilateralmente, el cerebelo, la sustancia gris periacueductal (SGP), la corteza sensorial primaria y secundaria (SI y SII) bilateralmente, la ínsula (INS) bilateralmente, la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza prefrontal (CPF) bilateral lateral y medialmente (2,4-

8,11,12).

## La fibromialgia

La fibromialgia (FM) es el síndrome clínico reumatológico más representativo de dolor crónico difuso caracterizado por hiperalgesia y alodinia (13-16). Etimológicamente, el término proviene del latín *fibro* (tejido fibroso) y del griego *mio* (músculo) y *algia* (dolor) (14). Su descripción clínica aparece relatada en la literatura médica del siglo XIX bajo el epígrafe de “neuroastenia” (14) y otros términos (6). Posteriormente, en 1904, Sir William Gowers acuñó la expresión “fibrositis” para desplazar dichos vocablos (17). A mediados de 1970 surge el término de “fibromialgia”, propuesto por Smythe y Moldofsky, para reflejar una creciente evidencia de que esta entidad podía representar una condición real de dolor (‘algia’) más que una inflamación del tejido conectivo (‘itis’) (14,18). Ambos clínicos identificaron las regiones corporales con mayor sensibilidad al dolor, denominados “puntos sensibles”, estableciéndose como la sintomatología característica de la FM junto con una alteración del patrón de sueño y otras manifestaciones clínicas psicopatológicas y no psicopatológicas comórbidas (18-20). En la actualidad, se define como un síndrome de dolor músculo-esquelético generalizado no articular, de al menos 3 meses de duración, y multisintomático con un elevado índice de comorbilidad (18-21) en el que se objetiva una persistente fatiga, sueño no reparador, quejas cognitivas y otros síntomas asociados no necesarios para su diagnóstico (11,17,19,20,22,23), entre los que se constatan alteraciones emocionales implicadas en su evolución y/o mantenimiento (20,24).

Su prevalencia, en la población mundial, es del 2-5 % (14,25,26) y del 2,4 % en España (27,28), siendo más prevalente en mujeres que en varones (9:1) (29). Habitualmente, la sintomatología acontece entre los 30 a 55 años (14) y aunque su prevalencia se incrementa con la edad, también se pueden observar casos infantiles (30). El abanico de síntomas que puede presentar el paciente con FM reduce marcadamente su calidad de vida familiar y laboral (22,31,32) e implica un importante coste socio-sanitario a causa de los numerosos gastos de atención médica e inhabilidad funcional de los pacientes (14,31). Los tratamientos que hay que considerar según las guías terapéuticas son la farmacoterapia, psicoterapia cognitivo-conductual, el ejercicio aeróbico y diversos tratamientos multicomponentes (19).

Sin embargo, la eficacia terapéutica multidisciplinar sobre el dolor y otros síntomas no emocionales es habitualmente modesta (18,19). Ello puede ser debido a que su etiopatogenia no está plenamente esclarecida (11,18-20,33) y a la carencia o uso de una prueba médica complementaria que objetive el dolor y la efectividad terapéutica (6,11,34). Si bien todavía se asume que es un síndrome con gran controversia diagnóstica y de etiología multifactorial y/o idiopática (6,11,19,35), la investigación de las tres últimas décadas (14,36) permiten asumir una disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC) (3,11,14,15,20,36), siendo catalogada como un síndrome de Sensibilización Central (SC) (37), junto con una sensibilización o neuropatología periférica aún no bien definida (15,20,33,36). La SC se define como una mayor capacidad de respuesta o hiperexcitabilidad del SNC a una variedad de estímulos no-nociceptivos (37) que causa hiperalgesia, alodinia y algia en múltiples cuadrantes corporales que provocan un dolor crónico difuso (38). Los probables mecanismos que contribuyen al fenómeno de sensibilización del SNC son variados, considerándose el fenómeno de sumación temporal (*wind up*), la hiperactivación funcional de la matriz neural del dolor, la probable alteración del sistema inhibitorio endógeno descendente y una alteración del procesamiento sensorial (3,5,6,11,12,15,21,33). Dichos fenómenos se han ido progresivamente identificando con múltiples estudios de neuroimagen funcional y estructural, invasivos y no invasivos, que han llevado a un mayor conocimiento y entendimiento del procesamiento cerebral de la experiencia dolorosa (36,39). Los primeros estudios de neuroimagen funcional en pacientes con FM se remontan a la década de 1990 con la Tomografía Computarizada por Emisión Monofotónica (SPECT), técnica invasiva que al requerir la inyección de un trazador radioactivo y a su poca resolución espacio-temporal no ha sido ampliamente utilizada (15,36), y con unos primeros resultados no concluyentes (11,36). Algunos estudios objetivaron una disminución del Flujo Sanguíneo Cerebral Regional (rCBF) en el TAL y núcleo caudado bilateralmente (40,41), núcleos que reciben *inputs* nociceptivos de las vías aferentes del dolor (15,36) y se involucran en el sistema endógeno de analgesia (15), y otros solo en el TAL derecho y el tegmento pontino inferior con normal perfusión del núcleo caudado (42). Un estudio más reciente y clarificador constata una hiperperfusión de la SI y SII y una hipoperfusión de la CCA, amígdala, corteza frontal medial, circunvolución parahipocámpica y cerebelo (43) que correlacionan con la severidad clínica de la FM (44). Estos resultados evidencian que los pacientes con FM

pueden tener un mayor incremento de la experiencia sensorial y un decremento de la capacidad de regulación atencional y emocional (14), aunque los cambios metabólicos neurales observados en los ganglios basales con la SPECT no son específicos de la FM y pueden observarse en otras patologías con dolor crónico (15,36).

## **Neuroimagen**

El actual conocimiento de las bases neurales del dolor se ha incrementado sustancialmente por el exponencial desarrollo de la neuroimagen, funcional y estructural, y en especial por la gran versatilidad de la información que proporciona la Resonancia Magnética (RM) (4,3,45) al permitir obtener medidas funcionales, moleculares y anatómicas (11,45). En primer lugar, la RM posibilita el estudio indirecto y no invasivo de la actividad neural metabólica mediante la Resonancia Magnética Funcional (RMf) (3,4,11,15). La RMf detecta los cambios de las concentraciones de oxígeno en el flujo sanguíneo regional cerebral (respuesta hemodinámica) ligado a la hemoglobina (oxihemoglobina) en fase venosa (método BOLD) (3,4,6,36), fundamental y básicamente de los capilares adyacentes de las neuronas activas (36), como indicador de la magnitud y duración de la actividad sináptica o neuronal regional (4,36) tras una tarea inducida o en reposo (4,6,11,36). Habitual e inicialmente, los paradigmas de neuroimagen en FM mediante la RMf comparan cortos periodos donde se administra al paciente un estímulo no-nociceptivo o nociceptivo frente a periodos de reposo o no-tarea (3,6,11,33,36) que ocasionan rápidos cambios de la respuesta hemodinámica (4-6). Dicha técnica es extraordinariamente útil para estudiar la respuesta cerebral al dolor agudo o inducido en pacientes con dolor crónico, aunque no parecer ser suficientemente adecuada para monitorizar repetidamente los cambios de la respuesta cerebral en dichos pacientes (4). Un procedimiento alternativo y más apropiado para dicho objetivo es la angiografía en 3D por RM sin medio de contraste por Rotación Arterial (siglas en inglés ASL) (4,36,45,46). La 3D ASL proporciona una medida más directa y selectiva para visualizar y cuantificar el rCBF de los vasos del parénquima al utilizar el agua presente en la sangre como contraste endógeno (36,46) y que actúa como un trazador de difusión (4). En la actualidad, también se puede estudiar la actividad metabólica neural regional en reposo, o de no actividad, con la RMf-en reposo que posibilita el estudio de la conectividad funcional (11,36).

Esta puede medirse en base a la dependencia o relación temporal de la actividad neuronal observada, mediante las fluctuaciones de la señal BOLD en reposo de baja frecuencia, entre múltiples regiones cerebrales anatómicamente separadas (3,36,45,47). Así, la RMf en reposo permite estudiar la conectividad funcional cerebral intrínseca de múltiples circuitos cerebrales y su relación con el dolor espontáneo de los pacientes con FM (12,36,47-49).

En segundo lugar, la RM también proporciona medidas de la estructura anatómica del cerebro que no precisan de ninguna tarea o actividad experimental por parte del paciente (4,11). Así, se pueden obtener medidas del volumen o cantidad de sustancia gris (VSG) o de sustancia blanca (VSB) de múltiples regiones cerebrales mediante la técnica denominada Morfometría Basada en el Voxel (siglas en inglés VBM) (4,11) y el análisis del grosor cortical (45). Un segundo método de estudio estructural es el de Imágenes con Tensores de Difusión (DTI), sensible a la difusión del agua libre en el tejido neural, que permite estimar la integridad de las fibras de sustancia blanca y el estudio de la conectividad estructural (tractografía) del cerebro al elucidar la orientación de los tractos de sustancia blanca (4,11). Finalmente, y en tercer lugar, la RM posibilita el estudio en vivo de ciertos constituyentes moleculares del tejido neural con la RM-espectroscopía (RMe) (4,47). Es una técnica incruenta que evalúa el contenido bioquímico de tejidos vivos gracias a las diferencias en la frecuencia de resonancia de los protones de regiones cerebrales concretas (11,36,47). Proporciona información del nivel de concentración de los principales metabolitos neurales como el n-acetilaspártato (NAA) indicador de la actividad y funcionalidad neural, colina (Cho) indicador de la integridad de la membrana, creatina (Cr) indicador de la capacidad energética celular y glutamato (Glu) o complejo glutamato/glutamina (Glx) como molécula excitatoria (4,11,36,47).

## **OBJETIVO**

Existe una creciente evidencia de la presencia de alteraciones estructurales y funcionales cerebrales en los pacientes con FM, justificando una clara patofisiología del SNC en la etiología de dicho síndrome, si bien los resultados no son del todo concluyentes por la gran variedad de metodologías de estudio con neuroimagen y regiones cerebrales implicadas (3,11,33). El presente trabajo pretende compendiar las alteraciones en la morfología y



actividad funcional cerebral consensuadas y descritas en la FM, mediante las distintas técnicas de estudio en RM craneal, e identificar qué regiones cerebrales parecen jugar un importante rol en el inicio y mantenimiento del dolor en los pacientes con FM.

## **MÉTODO**

Se ha realizado un escrutinio de estudios prospectivos y de revisión publicados en revistas indexadas revisadas por expertos y registrada en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE y revisiones de Cochrane. Solo se ha considerado la RM como técnica de neuroimagen. Los términos clave para la búsqueda bibliográfica han sido, “dolor crónico”, “fibromialgia”, “neuroimagen”, “imagen cerebral”, “resonancia magnética”, “resonancia magnética funcional” y “resonancia magnética espectroscópica”, combinándose dichos términos entre sí y utilizándose las siglas “AND/OR” en cada combinación. Los criterios de inclusión han sido: 1) artículos publicados en inglés o castellano; 2) estudios con humanos adultos mayores de 18 años; 3) investigaciones originales con neuroimagen en RM; y 4) pacientes con FM. Se han excluido estudios publicados en resúmenes a congresos y de caso único. Se ha efectuado una lectura detallada de cada artículo revisado para extraer los datos.

## **RESULTADOS**

### **Actividad metabólica durante la estimulación nociceptiva periférica**

Varios estudios demuestran una anormal hiperactivación funcional de la matriz neural del dolor ante una variedad de estímulos no-nociceptivos y nociceptivos (50-65). Gracely y cols. (2002) realizaron el primer estudio con RMf en FM durante la aplicación de un estímulo nociceptivo por *presión mecánica* en el dedo pulgar de la mano dominante en 16 pacientes respecto a 16 controles sanos. Constataron que, al aplicar un estímulo mecánico de baja intensidad, o no-nociceptivo para los controles sanos, se producía un marcado incremento de la actividad funcional en la matriz neural del dolor solo en pacientes con FM. Dicho circuito cerebral implicaba a SI contralateral y SII ipsilateral, circunvolución temporal superior y cerebelo bilateralmente, lóbulo parietal inferior, INS, CCA y corteza cingulada

posterior (CCP). Adicionalmente se verificó que, a igual percepción subjetiva de la intensidad del dolor, en los pacientes siempre con un estímulo de presión mecánica de menor intensidad se producía un incremento similar para ambos grupos de la actividad funcional en la matriz neural del dolor. De forma similar, Deus y cols. (2006) constatan que los controles sanos solo activan, tras administrar un estímulo por presión mecánica de baja intensidad de 4 kg/cm<sup>2</sup>, la corteza SI como región cerebral correspondiente a la sensibilidad del dedo estimulado. Contrariamente, ante el mismo estímulo mecánico de baja intensidad, una proporción significativa de pacientes con FM (12 de 15) generan una anormal activación funcional de las regiones cerebrales implicadas en la experiencia subjetiva del dolor (SI, SII, lóbulo parietal inferior, INS y CCA) y las que dan una respuesta protectora a este sufrimiento (regiones prefrontales y CCA). Tales datos permiten concluir que es posible objetivar la anormal respuesta cerebral al dolor en una proporción relevante de pacientes con FM.

Otros estudios, mediante el mismo tipo de estimulación dolorosa, constatan que ante la misma percepción subjetiva de la intensidad de dolor los pacientes con FM y los controles sanos muestran un patrón similar de activación de la matriz neural del dolor, principalmente en SI y SII, cerebelo, INS y corteza parietal inferior (54,56,58,59). Sin embargo, solo la duración temporal de la activación funcional de la porción anterior de la INS, región cortical implicada en la dimensión emocional del dolor, es mayor en los pacientes con FM (59). En esta misma condición estimular nociceptiva se objetiva una deactivación del tálamo y la CCA derecha, sugiriendo este último dato un fallo en el sistema inhibitorio endógeno descendente del dolor (58). Contrariamente, cuando a ambos grupos de estudio se administra la misma presión mecánica no-nociceptiva, únicamente percibiendo dolor los pacientes con FM, el grupo de pacientes muestra una mayor y más extensa activación funcional de la matriz neural del dolor con mayor implicación de SI, SII, cerebelo, INS, CCA, CCP y lóbulo parietal inferior (54,56,59). El conjunto de tales resultados es consistente con el modelo de un aumento del procesamiento central del dolor en los pacientes con FM (15).

Otros estudios investigan la actividad funcional cerebral de la matriz neural del dolor tras la estimulación con *pulsos repetidos de calor* (50,51,60). En primera instancia, Cook y cols. (2004) constatan una hiperactivación funcional de la matriz neural del dolor con mayor activación funcional de la INS contralateral en pacientes con FM ante estímulos térmicos no-nociceptivos de baja temperatura (47,4 °C) en la mano dominante, siendo igual dicha

activación funcional cerebral cuando ambos grupos se equiparan a la misma percepción subjetiva de dolor tras el estímulo térmico aplicado. Dos de los trabajos (51,60) estudian la actividad cerebral en las áreas implicadas en el fenómeno de Sumación Temporal (ST) tras estimulación térmica repetitiva ajustada por sensibilidad en el pie dominante, con pulsos de 0,33 Hz, en pacientes con FM respecto a un grupo control. Ambos estudios constatan que se precisa de estímulos térmicos de baja intensidad en ambos grupos para inducir la ST del dolor y obtienen un circuito neural similar para dicho fenómeno. Craggs y cols. (2012), además, objetivan que la conectividad funcional entre 5 de las regiones cerebrales relacionadas con el fenómeno de sumación temporal (tálamo, SI, SII, INS posterior y CCA en su porción media) era muy similar entre los pacientes y el grupo control, así como entre ambos hemisferios cerebrales. Solo 4 trabajos han estudiado el patrón de respuesta cerebral al dolor en pacientes con FM ante un estímulo nociceptivo en fase tónica o de dolor no agudo, mediante *incisión* en el brazo dominante (61,63-65), que posibilita el estudio de los mecanismos adaptativos al procesamiento del dolor (3). Los resultados objetivan en la FM un incremento de la activación funcional en la corteza cingulada, el área motora suplementaria (AMS) y TAL, conjuntamente con un decremento de la activación en la circunvolución frontal medial. Finalmente, el último tipo de estímulo nociceptivo utilizado ha sido *inducir químicamente* dolor mediante *inyección* directa en el músculo de protones y prostaglandinas E<sub>2</sub>, constándose una hiperactivación funcional más extensa de la matriz neural del dolor en pacientes con FM y, especialmente, en la porción anterior izquierda de la INS (53).

Algunos autores se han planteado qué factores pueden modular la activación del circuito neural del dolor en pacientes con FM, postulándose que los componentes psicológicos y conductuales juegan un importante papel en la expresión de la sintomatología manifiesta por dichos pacientes (20,24). La sintomatología afectiva y el grado de trastorno afectivo, si bien no modula la discriminación sensorial del dolor, se asocia con la magnitud de la activación funcional de las regiones corticales implicadas en la modulación emocional del dolor (57), aunque se pueden diferenciar dos circuitos independientes uno para el estado afectivo y otro para el dolor en pacientes con FM (66). Asimismo, se ha demostrado que el rasgo de personalidad de catastrofismo influye en el procesamiento cerebral del dolor, con independencia del estado afectivo, aumentando la actividad de áreas involucradas en la

anticipación del dolor tales como la CCA (54). En dicha línea, Burgmer y cols. (2011) constatan que los pacientes con FM muestran una mayor activación funcional de la CPFDL, la sustancia gris periacueductal (PAG) y la corteza parietal posterior durante la anticipación de un dolor experimental cuando la intensidad del dolor se anunciaba, con independencia de las estrategias de afrontamiento.

### **Actividad metabólica durante estimulación sensorial o estimulación no dolorosa**

Remarcar que la hipersensibilidad estimular observada en la vida diaria de los pacientes con FM no se traduce en una hiperactividad central de las áreas sensoriales al ser estimuladas. Así, en dichos pacientes se objetiva una hipoactividad en áreas sensoriales primarias auditivas y visuales ante estímulos de su respectiva modalidad sensorial y un incremento de la actividad funcional en la INS, como área de integración sensorial, y en la circunvolución lingual anterior. Adicionalmente, la magnitud de la hipoactividad cortical sensorial se relaciona con la hipersensibilidad sensorial y la percepción subjetiva de dolor en los pacientes con FM (67). Tales resultados afianzan el importante rol de una alteración del procesamiento sensorial en la patofisiología central de la FM.

### **Conectividad funcional**

Los estudios con RMf-en reposo han permitido estudiar la integridad de la conectividad funcional de importantes redes funcionales neurales intrínsecas, tales como el circuito auto-referencial de conciencia de sí mismo o "Default Mode Network" (DMN), el *Circuito Atencional Ejecutivo* (siglas en inglés EAN) y un Circuito de Integración Somatosensorial, implicados en el procesamiento central del dolor espontáneo (12,47). Se asume que pacientes con FM tienen un incremento de la conectividad funcional de la INS y SII con la red DMN, así como una mayor conectividad intracircuito de la red EAN (47). Adicionalmente, a mayor conexión del DMN y del EAN derecho con la INS los pacientes refieren un mayor dolor espontáneo (68). Cifre y cols. (2012) objetivaron un incremento de la conectividad funcional entre regiones cerebrales que configuran el DMN, específicamente la corteza prefrontal medial y CCP, y también entre la CCA e INS. En consecuencia, los pacientes con FM muestran

una alteración de la conectividad funcional de la red DMN e INS (47) que puede mejorarse tras 4 semanas continuas de tratamiento con acupuntura (68). Pujol y cols. (2014) añaden que dichos pacientes muestran una reducción de la conectividad funcional entre la SGP y la INS anterior, y entre SII y la corteza primaria somatosensorial, visual y auditiva, con un incremento de la conectividad entre SII y CCP como región del DMN. La disfunción conjunta de estas 3 conexiones funcionales permite explicar un 73 % del dolor espontáneo referido por los pacientes y sugiere una alteración más global de la integración sensorial central en la FM. Finalmente, se vuelve a constatar un déficit de los circuitos inhibitorios endógenos descendentes al evidenciarse que pacientes con FM tienen un significativo decremento de la conectividad funcional de la CCA derecha con la amígdala, el hipocampo y la SGP (48,69), aunque solo los pacientes jóvenes con FM muestran una menor conexión entre la INS y la CCA medial (70).

### **Cambios morfológicos y estructurales**

Hay un creciente número de estudios que constatan cambios morfológicos y estructurales del VSG y VSB en pacientes con FM (11,33,36). El VSG está fundamentalmente constituido por el cuerpo celular de la neurona y algunas sinapsis, mientras que el VSB está compuesto por las fibras nerviosas y mielina que permite el aislamiento y aceleración en la conducción del impulso nervioso (33). Kuchinad y cols. (2007) han sido los únicos autores que verifican un menor VSG global en pacientes con FM, respecto a controles sanos, a medida que avanza la edad y en una proporción 9,5 veces de mayor pérdida por cada año de diagnóstico, aunque dicha reducción no puede explicarse por el compromiso de la integridad neural (71). No obstante, son varios los estudios que observan la combinación de un incremento y decremento del VSG en regiones cerebrales específicas (33,36,72). El incremento del VSG se objetiva en la COF izquierda (73,74), CCA dorsal (48), INS (48), SII (48,71,75), cerebelo (73,74,76) y estriado bilateralmente (48,73). Contrariamente, se constata una reducción del VSG en la circunvolución temporal superior (71,73), INS (71,77,78), COF lateral (72) y medial (71,74,76,79,80), CCA rostral (61,72,76,77,79), CCP (71,76,80), precuneus izquierdo (71,75,76), TAL (48,73), amígdala (48,61), circunvolución parahipocámpica (61,76,79), putamen (48) y SGP (48,75). Es de especial relevancia el decremento del VSG y grosor de la

corteza en la CCA en su porción rostral, así como una reducción significativa del VSB en la CCA rostral izquierda y en la COF lateral izquierda (72), puesto que ello conlleva a una desregulación de los mecanismos inhibitorios endógenos en la FM (33,69,72,75,78). Asimismo, es destacable la reducción del VSG en la corteza prefrontal medial que se implica con el componente emocional del dolor, específicamente con la ansiedad anticipatoria, y la CCP se asocia con el proceso evaluativo y de metanálisis del dolor o toma de consciencia del mismo (76,80). La reducción del VSG en la amígdala e hipocampo podría relacionarse como una disminución de la capacidad de respuesta al estrés en la FM (11).

Sin embargo, hay pocos resultados concluyentes entre la asociación de dichos cambios morfológicos y la clínica de estos pacientes (3). Hsu y cols. (2009) encontraron una reducción del VSG solo en la INS anterior izquierda en pacientes con FM y un trastorno afectivo comórbido. Asimismo, la reducción del VSG y grosor cortical en la CCA derecha rostral es más pronunciada en pacientes con mayor cronicidad del dolor y se constata una relación positiva entre las alteraciones funcionales y estructurales en regiones mesolímbicas en comorbilidad con la severidad del estado afectivo de pacientes con FM (72). En esta misma línea, Díaz-Piedra y cols. (2016) han podido demostrar que un mayor distrés psicológico se asocia a un mayor decremento local del VSG en la COF medial y el incremento del dolor se asocia a un mayor VSG en la circunvolución frontal superior.

### **Alteraciones moleculares**

Diversos estudios han constatado una alteración no homogénea de ciertos metabolitos en áreas neuroanatómicas definidas en pacientes con FM, respecto a controles sanos, sin que se pueda configurar un perfil específico de la alteración molecular en estos pacientes (11). Varios trabajos informan una reducción de los niveles de NAA en el hipocampo (81) sin que se haya podido demostrar la relación causal entre dicha reducción y el dolor, pudiendo ser simplemente un marcador del dolor crónico (47), y con niveles normales de concentración en la CCA (71). También se han encontrado elevados niveles de Cho en la CPF dorsolateral con una relación positiva del dolor espontáneo referido (82), con resultados más contradictorios de los niveles de dicho metabolito en el hipocampo (47). Estudios más recientes han focalizado su atención en el papel del Glu/Glx en la FM (47), objetivándose un

incremento del nivel de Glx en la INS posterior (83) que puede reducirse tras tratamiento con acupuntura (84), en la amígdala derecha (85), en la CPP (86) y en la CPF ventro-lateral (87). Esta heterogénea distribución neuroanatómica de elevados niveles de Glx puede sugerir que dicho metabolito juegue un papel en la variada sintomatología de la FM (47). En contrapartida, no se han observado elevaciones de la Glx en la INS anterior (83) o en la CPF (85). Finalmente, se han objetivado bajos niveles de GABA en la INS anterior y niveles normales en la INS posterior, si bien a mayor reducción del GABA en la INS posterior se constata una mayor sensibilidad al dolor inducido (88). Estos resultados sugieren que los bajos niveles de GABA insular pueden ejercer un rol en el sistema inhibitorio del dolor (47,88).

## DISCUSIÓN

La FM es un trastorno multisintomático (18,19) de gran heterogeneidad en su manifestación clínica (20,47). No obstante, los pacientes tienen en común una hiperalgesia difusa y/o alodinia que sugiere un evidente problema en el procesamiento central sensorial o de la nocicepción, más que una anomalía confinada a una región corporal donde se experimenta el dolor (20). En consecuencia, para comprender y aclarar su neuropatofisiología, debe hacerse uso de diversas medidas de neuroimagen (47). En este sentido, la RM es un instrumento versátil de estudio *en vivo* para ampliar el conocimiento y comprensión del procesamiento central de la nocicepción en la FM (34,36,45,47), y qué circuito neural patofisiológico se involucra en el mantenimiento del dolor (47). Los resultados con RM craneal enfatizan la alteración de un amplio circuito neural implicado en la nocicepción (11,35,73,89) justificando que la FM es un trastorno de sensibilización del SNC (37) y, consecuentemente, un trastorno del cerebro (89). Funcionalmente, se constata un incremento de la activación de la matriz neural del dolor ante diferentes estímulos no-nociceptivos (3), un patrón único de activación funcional temporal en la INS durante la aplicación de un estímulo no-nociceptivo (59) y una hipoactividad sensorial primaria no somatosensorial (67). Ello sugiere que la alteración funcional de las vías nociceptivas centrales, por disfunción del procesamiento somatosensorial y/o una incapacidad para poder modular o inhibir con eficiencia el dolor (12,73), tiene un papel clave en el inicio y

mantenimiento del dolor (12,47). También existe una moderada evidencia de que los pacientes con FM muestran una menor conectividad funcional en las áreas cerebrales que modulan el sistema descendente inhibitorio endógeno (3,11,33,47,59). Adicionalmente, hay una moderada evidencia de un marcado desequilibrio de la conectividad funcional entre los circuitos del procesamiento somatosensorial del dolor, de la auto-conciencia sensorial y de la cognición-atención hacia el dolor en los pacientes con FM (3,12,47,48). Estos datos funcionales parecen implicar cambios neuroplásticos mal adaptativos de la actividad cortical que incluyen áreas del circuito neural del dolor (90). Dichas alteraciones cerebrales también se objetivan estructuralmente, con una especial reducción del VSG en la CCA, INS y CPF con una relativa preservación del VSG global (3,11,76,80). Sin embargo, no está totalmente aclarado si la disminución del VSG es causal, representa un endofenotipo o es un epifenómeno de la FM (11). Dichas alteraciones podrían ser consecuencia de una entrada nociceptiva crónica, o bien podrían ser la causa de la patogénesis de la FM (73). Finalmente se ha constatado la alteración del nivel de varios metabolitos cerebrales, especialmente de la Glu/Glx, en varias regiones cerebrales (47), y cuyos resultados remarcan la noción de la existencia de un desequilibrio entre el nivel de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios de la INS en la FM (47,88).

## **CONCLUSIÓN**

La FM es un síndrome de dolor crónico difuso en la que su patofisiología todavía no está totalmente esclarecida (33), aunque de los resultados descritos puede enfatizarse el importante papel del SNC en la patogenia de la FM con evidentes alteraciones cerebrales morfológicas y funcionales (3,11,33,45,47) que permiten considerarla como una enfermedad del cerebro (89). Específicamente la CCA, la INS y la SII juegan un importante papel en la patofisiología central de la FM (3,33,47), afianzándose el concepto de que un fallo en el sistema inhibitorio endógeno del dolor y/o en el procesamiento sensorial pueden explicar el fenómeno de SC en la FM (12,73). Las futuras investigaciones de neuroimagen mediante estudios longitudinales deberían evaluar la relación causal entre los cambios funcionales y estructurales cerebrales, así como mejorar la comprensión de cómo dichos cambios cerebrales reflejan e incluso mantienen un dolor persistente en la FM (11,45,47).



## AGRADECIMIENTOS

El presente manuscrito ha sido apoyado por el Plan Nacional I + D + I (PSI2014-53524-P) del Ministerio de Educación y Ciencia de España. El Dr. Joan Deus pertenece al Grupo de Investigación SGR2014-1673 de *l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* de la *Generalitat de Catalunya* y a la Red Temática de Excelencia sobre Dolor PSI2016-82004-REDT del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bingel U, Schoell E, Büchel C. Imaging pain modulation in health and disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20(4):424-31.
2. May A. Neuroimaging: visualizing the brain in pain. *Neurol Sci* 2007;28(Suppl. 2):S101-7.
3. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(1):68-75. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.001.
4. Morton DL, Sandhu JS, Jones AK. Brain imaging of pain: state of the art. *J Pain Res* 2016;9:613-24. DOI: 10.2147/JPR.S60433.
5. Deus J. Can we see pain? *Rheumatol Clin* 2009;5(5):228-32. DOI: 10.1016/j.reuma.2008.02.003.
6. Deus J, López-Solà M, Pujol-Nuez J. Utilidad de la resonancia magnética funcional en la valoración del dolor. Aplicación práctica en fibromialgia. *Dolor* 2012;27(1):19-27.
7. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000;30(5):263-88.
8. López-Solà M, Pujol J, Hernández-Ribas R, Harrison BJ, Ortiz H, Soriano-Mas C, et al. Dynamic assessment of the right lateral frontal cortex response to painful stimulation. *Neuroimage* 2010;50(3):1177-87. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.031.
9. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971-9.
10. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999;Suppl. 6:S121-6.

11. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. *Curr Rheumatol Rev* 2016;12(1):55-87.
12. Pujol J, Macià D, García-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, López-Solà M, García-Blanco S, et al. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain* 2014;155(8):1492-503. DOI: 10.1016/j.pain.2014.04.028.
13. Carville SF, Choy EHS. Systematic review of discriminating power of outcome measures used in clinical trials of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35(11):2094-105.
14. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol*. New York: Elsevier 2014;119:513-27.
15. Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8(6):224.
16. Wolfe F, Egloff N, Häuser W. Widespread Pain and Low Widespread Pain Index Scores among Fibromyalgia-positive Cases Assessed with the 2010/2011 Fibromyalgia Criteria. *J Rheumatol* 2016;43(9):1743-8. DOI: 10.3899/jrheum.160153.
17. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005;32(Suppl 75):6-21.
18. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Fibromyalgia diagnosis: a review of the past, present and future. *Expert Rev Neurother* 2015;15(6):667-79. DOI: 10.1586/14737175.2015.1046841.
19. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(4):25. DOI: 10.1007/s11916-016-0556-x.
20. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009;122(12 Suppl.):S3-13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.09.006.
21. Nebel MB, Gracely RH. Neuroimaging of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(2):313-27. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.06.004.
22. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14(1):5-10. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.01.006.
23. Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med* 2011;43(7):495-502. DOI: 10.3109/07853890.2011.595734.

24. García-Fontanals A, García-Blanco S, Portell M, Pujol J, Poca-Dias V, García-Fructuoso F, et al. Cloninger's psychobiological model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2016;19(9):852-63. DOI: 10.1111/1756-185X.12473.
25. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(5):362-8.
26. 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(5):777-85. DOI: 10.1002/acr.21931.
27. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, EPISER StudyGroup. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4):519-26.
28. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006;2:S55-66.
29. Staud R. Chronic widespread pain and fibromyalgia: two sides of the same coin? *Curr Rheumatol Rep* 2009;11(6):433-6.
30. Buskila D. Pediatric fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(2):253-61. DOI: 10.1016/j.rdc.2009.06.001.
31. Collado A, Gómez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Rivera J, et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res* 2014;14:513. DOI: 10.1186/s12913-014-0513-5.
32. Turk DC, Adams LM. Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients. *Pain Manag* 2016;6(4):357-69. DOI: 10.2217/pmt-2016-0003.
33. Sawaddiruk P, Paiboonworachat S, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *J Clin Neurosci* 2017;38:13-22. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.12.014.
34. López-Solà M, Woo CW, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain* 2016;158(1):34-47.
35. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016;338:114-29. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.006.

36. Staud R. Brain imaging in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(6 Suppl. 69):S109-17.
37. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev* 2015;11(2):70-85.
38. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26(4):465-73.
39. Apkarian AV. The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain Manag* 2011;1(6):577-86.
40. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38(7):926-38.
41. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcon GS, Mountz JM, Liu HG, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with Sickness symptoms onset. *J Musculoskeletal Pain* 1999;7:285-92.
42. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single- photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000;43(12):2823-33.
43. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(1):130-4.
44. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nucl Med* 2008;49(11):1798-803. DOI: 10.2967/jnumed.108.053264.
45. Martucci K, Ng P, Mackey S. Neuroimaging chronic pain: what have we learned and where are we going? *Future Neurol* 2014;9(6):615-26. DOI: 10.2217/FNL.14.57.
46. Owen D, Bureau Y, Thomas A, Prato F, Lawrence KS. Quantification of pain-induced changes in cerebral blood flow by perfusion MRI. *Pain* 2008;136(1-2):85-96.

47. Napadow V, Harris RE. What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of 'centralized' pain? *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):425.
48. Cifre I, Sitges C, Fraiman D, Muñoz MÁ, Balenzuela P, González-Roldán A, et al. Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 2012;74(1):55-62. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182408f04.
49. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2545-55. DOI: 10.1002/art.27497.
50. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31(2):364-78.
51. Craggs JG, Staud R, Robinson ME, Perlstein WM, Price DD. 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(4):390-400. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.01.002.
52. Deus J, Pujol J, Bofill J, Villanueva A, Ortiz H, Cámara E, et al. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatr Biol* 2006;13(2):39-46. DOI: 10.1016/S1134-5934(06)75337-4.
53. Diers M, Schley MT, Rance M, Yilmaz P, Lauer L, Rukwied R, et al. Differential central pain processing following repetitive intramuscular proton/prostaglandin E<sub>2</sub> injections in female fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2011;15(7):716-23. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.12.002.
54. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127(Pt 4):835-43.
55. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46(5):1333-43.
56. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):613-23.

57. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1577-84.
58. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* 2009;144(1-2):95-100. DOI: 10.1016/j.pain.2009.03.018.
59. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One* 2009;4(4):e5224. DOI: 10.1371/journal.pone.0005224.
60. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2008;12(8):1078-89. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.02.002.
61. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, et al. Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009;71(5):566-73. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181a32da0.
62. Burgmer M, Petzke F, Giesecke T, Gaubitz M, Heuft G, Pfliederer B. Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2011;73(9):751-9. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318236588a.
63. Burgmer M, Pfliederer B, Maihöfner C, Gaubitz M, Wessolleck E, Heuft G, et al. Cerebral mechanisms of experimental hyperalgesia in fibromyalgia. *Eur J Pain* 2012;16(5):636-47. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2011.00058.x.
64. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Stüber C, Wessolleck E, Heuft G, et al. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *J Neural Transm* 2010;117(1):123-31. DOI: 10.1007/s00702-009-0339-1.
65. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessolleck E, Heuft G, Pfliederer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage* 2009;44(2):502-8. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.008.
66. Kim H, Kim J, Loggia ML, Cahalan C, García RG, Vangel MG, et al. Fibromyalgia is characterized by altered frontal and cerebellar structural covariance brain networks. *Neuroimage Clin* 2015;7:667-77. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.022.

67. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, García-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, García-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):3200-9. DOI: 10.1002/art.38781.
68. Napadow V, Kim J, Clauw DJ, Harris RE. Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012;64(7):2398-403. DOI: 10.1002/art.34412.
69. Jensen KB, Loitole R, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, et al. Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain* 2012;8:32. DOI: 10.1186/1744-8069-8-32.
70. Ceko M, Bushnell MC, Fitzcharles MA, Schweinhardt P. Fibromyalgia interacts with age to change the brain. *Neuroimage Clin* 2013;3:249-60. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.08.015.
71. Pomares FB, Funck T, Feier NA, Roy S, Daigle-Martel A, Ceko M, et al. Histological underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. *J Neurosci* 2017;37(5):1090-101. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2619-16.2016.
72. Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, Tan Y, Kosek E, Petzke F, et al. Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 2013;65(12):3293-303. DOI: 10.1002/art.38170.
73. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, et al. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study. *Pain* 2007;132(Suppl. 1):S109-16.
74. Diaz-Piedra C, Guzmán MA, Buela-Casal G, Catena A. The impact of fibromyalgia symptoms on brain morphometry. *Brain Imaging Behav* 2016;10(4):1184-97.
75. Fallon N, Alghamdi J, Chiu Y, Sluming V, Nurmikko T, Stancak A. Structural alterations in brainstem of fibromyalgia syndrome patients correlates with sensitivity to mechanical pressure. *Neuroimage Clin* 2013;3:163-70. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.07.011.
76. Shi H, Yuan C, Dai Z, Ma H, Sheng L. Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: A meta-analysis of voxel-based morphometric studies. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(3):330-7.

77. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2011;12(4):436-43. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.10.003.
78. Hsu MC, Harris RE, Sundgren PC, Welsh RC, Fernandes CR, Clauw DJ, et al. No consistent difference in gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain* 2009;143(3):262-7. DOI: 10.1016/j.pain.2009.03.017.
79. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007;27(15):4004-7.
80. Lin C, Lee SH, Weng HH. Gray matter atrophy within the default mode network of fibromyalgia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Biomed Res Int* 2016;2016:7296125. DOI: 10.1155/2016/7296125.
81. Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H. Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013;213(3):242-8. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.008.
82. Petrou M, Harris RE, Foerster BR, McLean SA, Sen A, Clauw DJ, et al. Proton MR spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *Am J Neuroradiol* 2008;29(5):913-8. DOI: 10.3174/ajnr.A0959.
83. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009;60(10):3146-52. DOI: 10.1002/art.24849.
84. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008;58(3):903-7. DOI: 10.1002/art.23223.
85. Valdés M, Collado A, Bargalló N, Vázquez M, Rami L, Gómez E, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1829-36. DOI: 10.1002/art.27430.



86. Fayed N, García-Campayo J, Magallón R, Andrés-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, et al. Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R134. DOI: 10.1186/ar3072.
87. Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, Passamonti L, Zampogna G, Pedrabissi F, et al. Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol* 2011;32(9):1585-90. DOI: 10.3174/ajnr.A2550.
88. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular  $\gamma$ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):579-83. DOI: 10.1002/art.33339.
89. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: a disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008;14(5):415-21. DOI: 10.1177/1073858407312521.
90. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD008208. DOI: 10.1002/14651858.CD008208.pub3.