



## TESIS DOCTORAL

*Alteración de los procesos de regulación del estrés y de modulación endógena del dolor en fibromialgia: diferencias en función de la comorbilidad con el trastorno por estrés postraumático*

Autor:

Borja Matías Pompa

Directores:

Almudena López López

José Luis González Gutiérrez

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**Escuela Internacional de Doctorado**

2020



## Agradecimientos

“Claro que *Kill Bill* es una película violenta. Pero es que es una película de Tarantino. Uno no va a ver a Metallica y les pide que bajen el volumen de la música“. Creo que esta frase, proveniente de uno de los mejores directores de cine que existe, es la que mejor resume mi paso por esta tesis. Y eso es porque, si soy sincero, nunca imaginé que algo en la vida me fuera a poner tan a prueba, a pesar de todas esas historias de noches sin dormir, de ataques de ansiedad y de trastornos mentales, más propios de *Pesadilla en Elm Street*, que corren por los pasillos cuando dos doctorandos se miran las ojeras el uno al otro.

He de reconocer que en todo este proceso he aprendido muchas cosas, pero no sólo de la vida académica, sino también he conseguido conocerme más a mí mismo, a las personas que me rodean, a mis compañeros así como a la inconfundible sensación de necesidad de café. Y gracias a todos ellos esta tesis ha llegado a su fin, por lo que a continuación les quiero reconocer su labor, aunque las palabras siempre se me quedarán cortas. Así que, “*por si no nos vemos luego: buenos días, buenas tardes y buenas noches*”.

En primer lugar quería dar las gracias a los motores de esta tesis, a esos mentores del lado oscuro que han permitido que este *muggle* consiga conquistar Desembarco del Rey sin quedar como Theon Greyjoy. José y Almu, aunque siempre he intentado e intentaré reflejar en actos estas palabras, siempre os estaré agradecido por ser los mejores referentes que alguien puede tener no sólo en el ámbito académico, sino también en otros aspectos de la vida. Gracias por vuestros consejos, por vuestra exigencia, por vuestros comentarios, por vuestros refuerzos, por vuestra paciencia y por vuestra confianza. Todo esto no podría existir sin vosotros, incluyendo mi alopecia. Ya son 10 los años que llevo a vuestro lado, creciendo personal y académicamente, y esa ha sido sin duda, la mayor de mis suertes.

Miriam, espejo en el que mirarme, nunca podré agradecerte todo lo que has hecho por mí. Siempre has sido mi ejemplo a seguir, sin el cual no hubiera encontrado la luz en muchos momentos oscuros, enseñándome el valor del trabajo y del esfuerzo diario sin perder nunca la sonrisa, a pesar de las adversidades del camino. Eres y has sido ese lado positivo de esta tesis que uno necesita para continuar. Mil gracias.

No quiero dejarme en el tintero a otras personas importantes como son Estefanía, Carlos y Patricia. La primera de ellas porque la sigo echando de menos cada vez que llego a mi despacho, mejor compañera y amiga no se podía ser. A mi querido Carlos “Psicopato”, gracias por perder la cordura conmigo en muchos momentos, nunca olvidaré que gracias a ti Leticia Sabater es un referente en nuestra vida. Y, a Patricia, por ser como eres, tu sonrisa y optimismo nos hace un poquito más felices a todos aquellos que te conocemos.

A mis amigos de toda la vida, Slash, Méndez y Fernando, gracias por escuchar las interminables charlas y quejas sobre editores, artículos, plazos y adversidades propias de una tesis doctoral. Espero que pronto esto se convierta en pañales, dientes, lloros y pagas propio de unos buenos tíos. Gracias por estar siempre a mi lado.

Ahora es cuando toca ponerse un poco sentimental. Ahora es cuando toca hablar de mi familia. Gracias a mis padres por su esfuerzo incansable para que hoy esté donde estoy. No ha sido un camino fácil, no les dediqué todas las horas que hubieran querido y que se merecían, pero nunca podrá negar, aunque a veces lo oculte, cuánto les quiero. Espero que esta tesis pueda llenarles de orgullo como a mí me llena ser su hijo.

Mención aparte merece una persona que si no existiera la tendría que inventar. No concibo una vida sin él, no concibo mejor compañero de fatigas, mejor amigo, mejor hermano, mejor padre, mejor consejero y mejor persona. Adrián, mi otra mitad, siempre abriéndome camino a pesar de los golpes que te pudieras llevar, a pesar de los problemas que pudieran surgir,

siempre en el sitio correcto, en el momento adecuado y con las palabras necesarias. Nunca podré explicar lo que significas para mí, por eso solamente puedo decir que si tú sigues, yo sigo y que si tú te paras, pues yo me paro, pero el camino siempre será contigo, mi vida siempre llevará tu nombre escrito. Gracias por siempre. Te quiero.

Y ahora, me toca hablar de tres revoluciones, aunque una aún no llegó. Empiezo por ti Leo, que has dado un vuelco a nuestra vida y que nos has llenado de gritos, pedorretas y alegría. Gracias por dejarme sin palabras cada vez que sonrías, gracias por darme tanto siendo tan pequeño, gracias por llenarme de vida. Elena, si tuviera que agradecerte cada cosa que has hecho por mí, no habría vida que durara tanto. Sabes que sobre la marcha empezó todo y sobre la marcha continuará para siempre, porque solo podías ser tú. Te quiero desde el primer día que te vi, lo cual no ha cambiado una tesis doctoral, por lo que es amor de verdad. Espero estar a la altura cada día de nuestra vida, como tú lo has estado en los momentos más duros de la mía. Siempre os amaré, con todas mis fuerzas, y sí, digo os amaré porque dentro de ti está la tercera revolución, mi pequeña gran revolución. Mena, sin verte ya te quiero, sin verte ya te necesito, sin verte ya te echo de menos. Gracias por llenar de ilusión, de luz y de felicidad cada uno de nuestros días. Sois y seréis todas mis razones.

Y, acabando con todos estos agradecimientos, a la vez totalmente necesarios cada uno de ellos, no quiero olvidarme de ti. Una parte de mí se fue contigo, siempre serás mi panderetona. Siempre te querré.

Como no todo van a ser lágrimas, por último y terminando como empecé, mentando al señor Marrón, le dedico estas palabras a las revistas, editores y sinfín de procesos administrativos tales como peer review: *"De Ezequiel, 25-17: El camino del hombre recto está por todos lados rodeado por la injusticia de los egoístas y la tiranía de los hombres malos. Bendito sea aquel pastor que, en nombre de la caridad y de la buena voluntad, saque*

*a los débiles del Valle de la Oscuridad. Porque Él es el auténtico guardián de su hermano y el descubridor de los niños perdidos. ¡Y os aseguro que vendré a castigar con gran venganza y furiosa cólera a aquéllos que pretendan envenenar y destruir a mis hermanos! ¡¡¡Y TÚ SABRÁS QUE MI NOMBRE ES YAVÉ, CUANDO CAIGA MI VENGANZA SOBRE TI!!! ".*

# Índice de contenido

<b>1. Resumen general .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción general.....</b>	<b>7</b>
2.1 La Fibromialgia.....	9
2.1.1 Evolución histórica del diagnóstico y consideraciones conceptuales preliminares .....	9
2.1.2 Perfil sintomatológico y comorbilidad.....	13
2.1.3 Modelos etiológicos de la enfermedad .....	15
2.1.4 Desregulación de subsistemas.....	21
2.1.4.1 Sistema nervioso central.....	22
2.1.4.2 Sistema nervioso periférico .....	27
2.1.4.2.1 Sistema nervioso autónomo.....	27
2.1.4.2.2 Sistema nervioso somatosensorial .....	28
2.1.4.3 Sistema endocrino .....	28
2.1.4.4 Sistema inmune .....	30
2.2 Desregulación de sistemas por estrés crónico .....	31
2.3 Estrés y dolor .....	32
2.3.1 Aproximación conceptual al estrés .....	32
2.3.2 Estrés agudo y estrés crónico .....	34
2.3.3 Respuesta fisiológica de estrés agudo .....	37
2.3.3.1 Eje simpático adrenomedular .....	37

2.3.3.2 Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal .....	38
2.3.3.3 Respuesta de estrés agudo y modulación del dolor.....	41
2.3.4 Alteraciones de la respuesta fisiológica de estrés como consecuencia del estrés crónico.....	48
2.3.4.1 Eje simpático adrenomedular .....	48
2.3.4.2 Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal .....	49
2.3.4.3 Respuesta de estrés crónico y modulación del dolor.....	52
2.4 El TEPT como factor comórbido agravante de los fenómenos de desregulación .....	56
2.5 Fibromialgia y Estrés postraumático .....	57
2.5.1 Trastorno por estrés postraumático .....	57
2.5.2 Teorías de la interacción entre el TEPT y el dolor crónico .....	61
2.5.2.1 Teoría del mantenimiento mutuo (Sharp y Harvey, 2001).....	61
2.5.2.2 Teoría de la vulnerabilidad compartida (Asmundson et al., 2002; Asmundson y Hadjistavropoulos, 2006). ....	62
2.5.2.3 El modelo de la triple vulnerabilidad (Otis et al., 2003).....	63
2.5.2.4 El modelo de evitación perpetua (Liedl y Knaevelsrud, 2008).....	64
2.5.2.5 Formulaciones psicobiológicas que explican la interacción entre el TEPT y el dolor crónico.....	65
2.5.3 Trastorno por estrés postraumático y fibromialgia .....	68

<b>3. Objetivos e hipótesis.....</b>	<b>73</b>
3.1 Objetivo general de la Tesis Doctoral.....	75
3.2 Estudio Uno: Cardiovascular Responses of Women with Fibromyalgia to a Laboratory Stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter? .....	75
3.2.1 Objetivo.....	75
3.2.2 Hipótesis .....	75
3.3 Estudio Dos: Blunted Pain Modulation Response to Induced Stress in Women with Fibromyalgia with and without Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity: New Evidence of Hypo-reactivity to Stress in Fibromyalgia? .....	76
3.3.1 Objetivo.....	76
3.3.2 Hipótesis .....	76
3.4 Estudio Tres: Stress-Recovery State in Fibromyalgia Patients and Healthy People. Relationship with the Cardiovascular Response to Stress in Laboratory Conditions .....	76
3.4.1 Objetivo.....	76
3.4.2 Hipótesis .....	77

## **4. Metodología general.....79**

4.1 Participantes .....	81
4.2 Variables e instrumentos.....	84
4.3 Procedimiento .....	86
4.4 Análisis de datos .....	87

## **5. Estudio Uno: Cardiovascular Responses of Women with Fibromyalgia to a Laboratory Stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter? .....89**

5.1 Abstract .....	91
5.2 Introduction .....	92
5.3 Methods.....	93
5.3.1 Participants.....	93
5.3.2 Questionnaire measures .....	97
5.3.3 Body mass index .....	98
5.3.4 Cardiovascular recording .....	98
5.3.5 Stress task: mental arithmetic with harassment .....	98
5.3.6 Procedure .....	99
5.3.7 Statistical analysis .....	100
5.3.7.1 Preliminary analyses .....	100
5.3.7.2 Cardiovascular responses to the stressor task and recovery.....	100

5.4 Results .....	102
5.4.1 Preliminary analyses .....	102
5.4.2 Cardiovascular responses to the stressor task and recovery .....	103
5.5 Discussion .....	108
5.6 References .....	113
<b>6. Estudio Dos: Blunted Pain Modulation Response to Induced Stress in Women with Fibromyalgia with and without Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity: New Evidence of Hypo-Reactivity to Stress in Fibromyalgia? .....</b>	<b>123</b>
6.1 Abstract .....	123
6.2 Introduction .....	124
6.3 Methods .....	126
6.3.1 Participants.....	126
6.3.2 Questionnaire measures .....	127
6.3.3 Stress task: The Trier Social Stress Test (TSST).....	128
6.3.4 Cardiovascular recording .....	128
6.3.5 Pressure pain threshold and intolerance threshold.....	129
6.3.6 Procedure .....	129
6.3.7 Statistical analysis.....	130
6.4 Results .....	132

6.4.1 Preliminary analyses .....	132
6.4.2 Laboratory stress induction: Perceived stress and cardiovascular response to the stressor task and recovery .....	134
6.4.3 Test of main study hypotheses: Changes in pain threshold (PPT) and intolerance threshold (PPT <sub>0</sub> ) linked to baseline, stress and recovery periods .....	136
6.5 Discussion .....	137
6.6 Conclusions .....	143
6.7 References .....	143

## **7. Estudio Tres: Stress-Recovery State in Fibromyalgia Patients and Healthy People. Relationship with the Cardiovascular Response to Stress in Laboratory Conditions.....155**

7.1 Abstract .....	155
7.2 Introduction .....	155
7.3 Material and methods.....	155
7.3.1 Participants.....	157
7.3.2 Questionnaire measures .....	157
7.3.3 Body mass index .....	159
7.3.4 Cardiovascular recording .....	162
7.3.5 Stress task: mental arithmetic with harassment .....	162
7.3.6 Procedure .....	162

7.3.7 Statistical analysis .....	163
7.3.7.1 Preliminary analyses .....	163
7.3.7.2 Cardiovascular responses to the stressor task .....	163
7.3.7.3 Influence of stress-recovery processes on the cardiovascular response....	164
7.4 Results .....	165
7.4.1 Preliminary analyses .....	165
7.4.2 Cardiovascular responses to the stressor task .....	167
7.4.3 The group as a moderating factor in the relationship between stress-recovery processes and cardiovascular response .....	167
7.5 Discussion .....	174
7.6 Conclusions .....	174
7.7 References .....	177
<b>8. Discusión general.....</b>	<b>187</b>
8.1 Resumen de los resultados principales .....	190
8.2 Reflexión teórica de los resultados .....	193
8.3 Limitaciones metodológicas .....	198
8.3.1 Diseño .....	198
8.3.2 Generalizabilidad de los resultados .....	199
8.3.3 Variables de estudio.....	200
8.3.4. Variables extrañas.....	200

8.4 Implicaciones prácticas .....	201
8.5 Futuras líneas de investigación .....	202
<b>9. Conclusiones generales .....</b>	<b>205</b>
<b>10. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>211</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>263</b>

# **1. RESUMEN GENERAL**



A pesar de la alta comorbilidad que presentan la fibromialgia (FM) y el trastorno por estrés postraumático (por encima del 50% en algunos estudios), del solapamiento existente entre algunos de sus síntomas psicológicos y físicos, de las anomalías comunes de carácter neurobiológico y autónomo, así como de su relación compartida con una historia previa de exposición a eventos potencialmente traumáticos y estresantes (Buskila y Cohen, 2007; Cohen et al., 2002; Sherman, Turk, y Okifuji, 2000), en la actualidad no existen estudios diferenciales que permitan comprobar si la existencia de sintomatología relacionada con el trastorno por estrés postraumático (TEPT) agrava las anomalías encontradas en las respuestas de estrés de las personas con fibromialgia (McFarlane, 2010; O'Toole, y Catts, 2008; Vedantham et al., 2001). Por este motivo, el objetivo general de la presente tesis doctoral ha sido analizar de forma comparativa la respuesta de estrés de un grupo de pacientes con fibromialgia, con y sin TEPT comórbido, y de un grupo de control formado por mujeres sanas, atendiendo a la actividad del eje simpático-adrenal y a la modulación del dolor bajo una situación de estrés inducido experimentalmente.

Con el fin de poder abordar de manera adecuada el objetivo general, inicialmente se procedió a elaborar una introducción general que permitiera establecer un marco teórico-científico que sustentara su idoneidad, así como una metodología general para poder llevarlo a cabo adecuadamente. Seguidamente, se pusieron en marcha los tres estudios dirigidos a acometer de una manera íntegra el objetivo general de la tesis. Por último, se realizó una discusión general para valorar los resultados obtenidos, seguida de la presentación de una serie de conclusiones generales para explicitar los principales hallazgos y responder así a los objetivos planteados inicialmente.

La muestra final utilizada en la presente tesis doctoral estuvo compuesta de treinta y seis participantes diagnosticadas de FM (18 con un diagnóstico de TEPT comórbido – FM+TEPT

– y 18 sin TEPT – FM-TEPT–), contactadas por el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón y por la Asociación de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica de Madrid (AFINSYFACRO), y de 38 mujeres sanas, las cuales fueron reclutadas a través de estudiantes de la Universidad Rey Juan Carlos (Madrid, España) gracias a anuncios colocados en terminales electrónicos, explicaciones hechas en clase y anuncios en la prensa local. Todas ellas llevaron a cabo dos sesiones experimentales, a las que se añadió un contacto telefónico previo en el cual se explicó el propósito de la investigación y se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión para poder participar en el proyecto de investigación. Respecto a este punto, conviene especificar que la primera sesión experimental se corresponde con los estudios 1 y 3 de la presente tesis y la segunda sesión experimental con el estudio 2.

El objetivo del primer estudio fue comparar las respuestas cardiovasculares ante un estresor en laboratorio no relacionado con traumas de dos grupos de mujeres con diagnóstico de fibromialgia, uno de ellos con trastorno por estrés postraumático comórbido, con un grupo de controles sanos para detectar la posible existencia de diferencias vinculadas a la comorbilidad. Los resultados mostraron que, mientras que la respuesta de la frecuencia cardíaca evidenció una reactividad general aplanada en ambos grupos de pacientes con FM, solo aquellos con trastorno por estrés postraumático comórbido presentaron niveles más bajos de reactividad en términos de su respuesta cardiovascular sistólica. Además, la respuesta de la presión arterial sistólica fue sensible a la presencia de la depresión en ambos grupos de pacientes con FM y en los controles. Finalmente, aunque ambos grupos de pacientes con FM mostraron tasas de recuperación significativamente más lentas, su estado de recuperación final no fue peor después de doce minutos de registro. Por ello, estos resultados apuntan al trastorno por estrés postraumático comórbido como un factor influyente significativo en la reactividad cardiovascular aplanada observada en pacientes con FM, que puede depender en gran medida del nivel de sintomatología depresiva.

El objetivo del segundo estudio fue analizar los cambios del estrés inducido en los umbrales de dolor y tolerancia entre los pacientes con FM, examinando la posible existencia de diferencias relacionadas con la comorbilidad con el trastorno por estrés postraumático y evaluando el posible papel de la reactividad cardiovascular. En general, los resultados mostraron que, mientras los umbrales de detección de dolor disminuyeron durante el estrés y después de la recuperación para el grupo control, no se observaron cambios significativos para las mujeres con FM. El umbral de tolerancia disminuyó durante el estrés en el grupo control, pero recuperó los niveles basales durante la recuperación. Curiosamente, las mujeres con FM-TEPT mostraron una respuesta tardía, con un descenso del umbral de tolerancia después de la recuperación. Para FM + TEPT, los niveles de tolerancia permanecieron sin cambios. Además, ni la sintomatología depresiva ni la reactividad cardiovascular parecieron explicar estos resultados. Por todo ello, cabe concluir que esta respuesta del sistema de modulación del dolor parece seguir el mismo patrón de respuesta hipoactiva ante el estrés que se ha observado en pacientes con FM, en investigaciones previas, para los ejes autónomo y neuroendocrino. Dicho patrón hipoactivo puede implicar una respuesta no adaptativa que podría contribuir al desarrollo y mantenimiento del dolor crónico.

El objetivo del tercer estudio fue determinar la relación entre el estado de estrés-recuperación y la respuesta cardiovascular frente a un estresor agudo en una muestra de mujeres con fibromialgia y en un grupo control de participantes sanas. En este estudio se observó, a través del empleo de análisis de moderación, que un aumento en los niveles del factor “Fatiga y quejas somáticas” estaba asociado con una disminución de la reactividad sistólica y diastólica, pero sólo para el grupo de control. En el caso del factor “Recuperación general”, se observó que un aumento en este factor estaba relacionado con un aumento en la reactividad de la frecuencia cardíaca, pero solo en el grupo de fibromialgia. Los resultados del estudio indican la posible existencia de una acción diferencial de las fuentes de estrés y

recuperación en la capacidad de los individuos para activar su respuesta cardiovascular al estrés. Concretamente, en las personas con fibromialgia, las fuentes de recuperación podrían estar funcionando como un recurso de resistencia significativo ante los estresores, permitiendo un adecuado afrontamiento cardiovascular a los mismos. Además, este resultado señala la posibilidad de que aún se mantenga una cierta relación de dependencia entre el sistema de respuesta al estrés y los estímulos del medio en organismos con una desregulación crónica en dicho sistema.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los tres estudios, cabe concluir que, por un lado, los resultados hallados apoyan la existencia de una respuesta de estrés desregulada en las personas con FM, agravada a su vez por la presencia de TEPT y sintomatología depresiva comórbida (excepto en la respuesta nociceptiva). Tales desregulaciones en la respuesta de estrés, podrían ser signo de una posible desconexión entre el sistema de respuesta de estrés y los estímulos del medio en personas con FM. Los resultados del estudio tres apoyan mayoritariamente esta conclusión, aunque apuntan a la posibilidad de que exista aún cierta relación parcial de dependencia. Dicha dependencia ocurriría desde un paradigma que no solo tiene en cuenta la presencia de fuentes de estrés como factor clave en la presencia de alteraciones fisiológicas, sino también la ausencia de fuentes de recuperación como clave en el mantenimiento de un estrés sostenido en el tiempo sin periodos de ventilación y recuperación para el organismo.

# **2. INTRODUCCIÓN GENERAL**



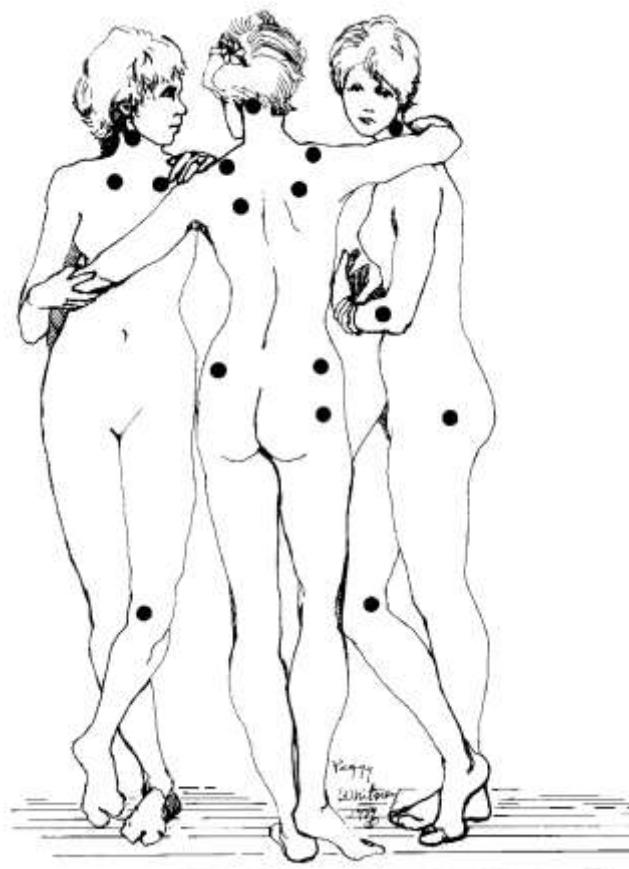
## 2.1 La Fibromialgia

### *2.1.1 Evolución histórica del diagnóstico y consideraciones conceptuales preliminares*

La entidad que hoy en día se conoce con el nombre de Fibromialgia, fue definida ya en el siglo XIX como neurastenia, con unos síntomas entre los que se encontraban el dolor y la fatiga mental (Wolfe y Walitt, 2013). A principios del siglo XX, Gowers acuñó el término “fibrositis”, el cual fue utilizado hasta los años 50, cuando se descubrió que el sistema nervioso central (SNC) estaba implicado en la etiología, y que fue empleado para describir áreas de dolor local o regional (Wolfe y Walitt, 2013). En 1951, Freyberg, dividió este término en fibrositis generalizada y fibrositis localizada. Entre los años 50 y los años 70, se hicieron distintas ampliaciones del término fibrositis, hasta que, en 1976, Smythe y Moldofsky propusieron unos criterios con una posible base científica para su diagnóstico: dolor generalizado durante más de 3 meses, problemas de sueño con rigidez y fatiga matutina, y sensibilidad en al menos 11 de 14 “puntos gatillo” pre-especificados (Wolfe y Walitt, 2013).

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció los criterios diagnósticos “oficiales” de la fibrositis y recomendó cambiar el nombre al de fibromialgia, ya propuesto por Hench en 1976 y defendido por Yunus (Bellato et al., 2012; Eich et al., 2012; Guymer, 2013; Wolfe y Walitt, 2013). Dichos criterios fueron creados como criterios de clasificación y no como criterios diagnósticos, pero se utilizaron para diagnóstico tanto en estudios de investigación como en la práctica clínica diaria (Arnold et al., 2011; Eich et al., 2012). Dichos criterios consistían en una presencia de dolor generalizado durante al menos 3 meses (Arnold et al., 2013; Bellato et al., 2012; Rahman et al., 2014; Van Houdenhove et al., 2010) y dolor a la presión en al menos 11 de 18 puntos gatillo (ver figura 2.1) (Arnold et al., 2013; Clauw et al., 2011; Eich et al., 2012; Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012; Rahman et al.,

2014). La presión ejercida tenía que ser de  $4\text{Kg}/\text{cm}^2$  durante 4 segundos con palpación digital, y debía ser catalogada como dolor por los pacientes, no siendo bastante con que fuera irritante (Bellato et al., 2012; Hawkins, 2013; Wolfe et al., 1990). Ambos criterios tenían que ser cumplidos y el dolor debía afectar a ambos lados del cuerpo y a áreas superiores e inferiores de la cintura.



**Figura 2.1.** Localización de los puntos gatillo según los criterios de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe et al., 1990)

Según Wolfe (Wolfe y Walitt, 2013), estos criterios evidenciaron el inicio y el crecimiento del estudio de la FM, desde un punto de vista científico, aunque el uso de puntos

gatillo fue criticado debido a la falta de aceptación por especialistas no reumatólogos. Por ejemplo, en atención primaria, lugar donde se llevaban a cabo la mayoría de diagnósticos de fibromialgia, rara vez se realizaba el recuento de puntos gatillo. Y cuando se hacía, era de manera incorrecta (Wolfe et al., 2010). A este hecho, había que añadir que varios expertos en fibromialgia consideraban que los puntos gatillo ocultaban consideraciones importantes y vinculaban erróneamente la fibromialgia a la anormalidad muscular periférica (Wolfe et al., 2010), a la vez que descuidaban la posibilidad de que la fibromialgia pudiera representar el extremo de un continuo de dolor musculoesquelético (Bellato et al., 2012; Guymer, 2013).

Por las razones expuestas, en 2010, el ACR estableció unos nuevos criterios diagnósticos (Bellato et al., 2012; Guymer, 2013; Rahman et al., 2014; Wolfe et al., 2010): se introdujo un índice de dolor generalizado (WPI) y una escala de severidad de los síntomas (SSS) (Bellato et al., 2012; Clauw et al., 2011; Jahan et al., 2012; Rahman et al., 2014; Wolfe et al., 2010). Para el primero de ellos, se examinaba cada una de las 19 regiones corporales en las cuales el paciente podía haber experimentado dolor en la última semana. Con respecto al segundo, el paciente tenía que indicar el nivel de severidad en la última semana (Arnold et al., 2011; Bellato et al., 2012; Jahan et al., 2012; Wolfe et al., 2010), y el médico valoraba la cantidad de síntomas somáticos del paciente.

Sin embargo, la medida de severidad fue criticada por ambigua y por no contar con suficiente validez, por lo que en 2011, con el fin de intentar paliar las críticas y mejorar los criterios mencionados anteriormente, Wolfe y su equipo modificaron los criterios de 2010 (Wolfe et al., 2011). Mantuvieron las 19 áreas del índice WPI y la severidad de los síntomas específicos autoinformados, aunque eliminaron la cantidad de los síntomas somáticos y la reemplazaron por 3 respuestas dicotómicas Si/No-1/0 relacionadas con la presencia de calambres en la zona abdominal inferior, depresión y dolores de cabeza en los últimos 6

meses. De esta forma, crearon una escala nueva donde estos criterios se combinaban entre sí, obteniendo una puntuación final de síntomas de FM (FS) con un rango de 0 a 31 (Bellato et al., 2012; Rahman et al., 2014; Wolfe et al., 2011).

Según algunos autores (Bellato et al., 2012), estos criterios nacieron para arrojar luz en el estudio de la etiología de la FM, ya que para que los estudios prospectivos tuvieran éxito era necesario contar con unos adecuados criterios diagnósticos que tuvieran en cuenta no solo el dolor generalizado, sino también la sintomatología asociada.

En 2016, Wolfe y su equipo decidieron hacer una revisión de los criterios establecidos en 2010, con su respectiva modificación del 2011, con el fin de que estos pudieran funcionar como criterios de diagnóstico y de clasificación (Wolfe et al., 2016). Con estos nuevos criterios, la FM, según Wolfe (Wolfe y Walitt, 2013), podía ser tratada como un continuo o dimensión y no como una entidad particular o categórica. Son muchos los autores que respaldan esta idea, concretamente entendiendo la FM como el final de un continuo de distres polisintomático (PSD) (Fink y Schröder, 2010; Hiller et al., 2006; Vallejo et al., 2020; Wolfe y Walitt, 2013). Estos criterios se están intentando establecer paulatinamente aunque aún es mucha la investigación necesaria alrededor de los mismos.

Respecto a la prevalencia y el sexo, distintos estudios confirmaron que la FM está infradiagnosticada (Clauw et al., 2011; Jahan et al., 2012; Wolfe et al., 2010), incluso con los nuevos criterios del Colegio Americano de Reumatología (Bilge et al., 2018), con una posible prevalencia del 6,4% frente a una prevalencia diagnosticada del 1,1% (Varinen et al., 2017; Vincent et al., 2013). Analizando estudios de distintos países y poblaciones, la prevalencia oscila entre el 0,5 % y el 15%, llegando casi a ser 5 veces superior en mujeres que en hombres, aunque en otros estudios se cree que este ratio es de entre 4 y 9 (Arnold et al., 2012; Arnold et al., 2011; Bellato et al., 2012; Bilge et al., 2018; Häuser et al., 2010; Nakamura et

al., 2014; Rahman et al., 2014; Wolfe et al., 2013), o incluso superior (Coppens et al., 2017). Sin embargo, desde 2018, y a partir de un uso correcto de criterios diagnósticos y de población no sesgada, Wolfe sostiene que la prevalencia es menor del 60% en mujeres, con un ratio de 1,5:1 (Wolfe et al., 2018) y con una prevalencia general a nivel mundial del 2,7% (Yavne et al., 2018).

### ***2.1.2 Perfil sintomatológico y comorbilidad***

La Fibromialgia o el síndrome de Fibromialgia (Eich et al., 2012; Miki et al., 2018), como actualmente también se denomina, es una condición crónica médica (Bernik et al., 2013), caracterizada por la presencia de dolor crónico generalizado (junto con alodinia e hiperalgesia) (Arnold et al., 2011; Clauw et al., 2011), sin inflamación en los tejidos ni daño ni deformidad (Jahan et al., 2012; Rahman et al., 2014), acompañado por rigidez matutina, fatiga crónica, problemas de sueño (Arnold et al., 2012, 2011; Bellato et al., 2012; Chang et al., 2015; Guymer, 2013; Häuser et al., 2011; Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012; Rahman et al., 2014; Wolfe et al., 2016) problemas de concentración y memoria, y un rendimiento cognitivo deficitario (diferentes síntomas cognitivos a los cuales en ocasiones se les llama “fibrofog”) (Chang et al., 2015; Eich et al., 2012; Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012; Miki et al., 2018; Rahman et al., 2014). Suele ser frecuente la presencia de sintomatología depresiva y ansiosa, que junto a lo ya mencionado provoca una peor calidad de vida percibida así como un deterioro funcional de las actividades de la vida diaria (Ablin, 2019; Bernik et al., 2013; Jahan et al., 2012). En referencia a la presencia de dolor crónico, de manera concreta, estos pacientes suelen presentar un procesamiento alterado de las señales sensoriales en el sistema nervioso central, compatible con una disminución de los umbrales de dolor, una amplificación de las señales sensoriales normales causando dolor constante, un aumento de la sumación temporal y una alteración de los mecanismos de control inhibitorio, lo que produce una menor

inhibición del dolor (Ablin, 2019; Arnold et al., 2012; Clauw et al., 2011; Guymer, 2013; Jahan et al., 2012; Rahman et al., 2014; Varinen et al., 2017).

Respecto a la comorbilidad, la FM, de manera característica, está asociada con trastornos mentales, como por ejemplo depresión (Ablin, 2019; Van Houdenhove et al., 2010) o ansiedad (Ablin, 2019; Arnold et al., 2011; Bellato et al., 2012; Bernik et al., 2013; Häuser et al., 2011; Jahan et al., 2012), con el uso de medicación y con una baja calidad de vida (Arnold et al., 2011; Clauw et al., 2011) , visitando, como media, 15 médicos en 5 años para un diagnóstico adecuado (Arnold et al., 2011; Bernik et al., 2013). La prevalencia con síndromes somático-funcionales comórbidos se encuentra entre el 20 y el 60%, y con trastornos afectivos entre el 20 y el 80% (Aguglia et al., 2011; Arnold et al., 2011; Bilge et al., 2018; Chang et al., 2015; Häuser et al., 2011; Miki et al., 2018).

Concretamente, en los trastornos mentales, coexiste con el trastorno obsesivo-compulsivo (23,3%), el trastorno por estrés postraumático, (45% - 57%), fobia social (5%) y el trastorno de pánico (6,8%), entre otros (Coppens et al., 2017; Hellou et al., 2017; Uguz et al., 2010). En un 80% de los casos, los trastornos psiquiátricos comórbidos aparecieron antes del inicio de la FM, haciéndolo ésta, por término medio, un año después de la condición comórbida (Arnold et al., 2006; Gündüz et al., 2018).

Algunas autores especulan con la posibilidad de que la FM y los trastornos depresivos sean condiciones derivadas de un espectro de enfermedades relacionadas con el estrés, con una posible base familiar-genética común (Hudson et al., 2004). En otros casos, se señala, que este tipo de comorbilidad se produce por las bases fisiopatológicas compartidas más que por una causalidad de un problema hacia el otro (Arnold et al., 2011; Chang et al., 2015; Gündüz et al., 2018). Tanta es la comorbilidad existente, que hay autores que han propuesto que el

síndrome de FM es parte de un trastorno del espectro afectivo, observando una relación bidireccional entre ambas condiciones (Ajuglia et al., 2011; Chang et al., 2015).

En referencia a la comorbilidad con enfermedades de sintomatología física, son condiciones características la osteoartritis (17%), la artritis reumatoide (21%), la osteoporosis (7,3%), el lupus eritematoso sistémico (37%), el síndrome del intestino irritable (17%- 32%), las migrañas (28%) y/o las cefaleas tensionales (67%) (Arnold et al., 2011; Bilge et al., 2018; Fitzcharles et al., 2018; Rahman et al., 2014). Existen estudios que encuentran una alta comorbilidad con enfermedades cardiovasculares y enfermedades endocrinas, entre las que se encuentran hipertensión (30,5%) y diabetes respectivamente (17,3%) (Bilge et al., 2018).

Por último, en relación a la posible influencia ejercida por estas comorbilidades en el curso de la FM, se ha observado que altos niveles de ansiedad y de depresión están asociados con una mayor percepción de sensibilidad en los puntos gatillo, una peor calidad de vida, problemas de sueño, menor vitalidad así como el hecho de ser factores de riesgo para el cumplimiento y la resistencia a los tratamientos (Ajuglia et al., 2011; Bernik et al., 2013; Gündüz et al., 2018; Van Houdenhove et al., 2009). En el caso del trastorno por estrés postraumático, se ha observado que en los pacientes con FM existe un mayor nivel de dolor (Coppens et al., 2017). Lo mismo ocurre con aquellas personas con FM y artritis reumatoide, a lo cual hay que añadir un mayor grado de discapacidad (Fitzcharles et al., 2018).

### ***2.1.3 Modelos etiológicos de la enfermedad***

La etiología de la FM aún permanece en parte desconocida (Arnold et al., 2012; Bernik et al., 2013; Häuser et al., 2011; Jahan et al., 2012), aunque los datos de investigación han ido conformando diversos modelos basados en las diversas evidencias (Arnold et al., 2013).

Entre los modelos etiológicos se encuentra la propuesta de una hipótesis orgánica, defendida desde algunas posiciones propias de la Medicina, según la cual la FM sería el

producto de una fisiopatología específica derivada de una predisposición genética (Bernik et al., 2013).

Entre los factores genéticos asociados a la susceptibilidad de la FM, los más importantes se asocian con algunos neurotransmisores, como los codificados por el gen transportador de serotonina (SLC6A4), el gen catecol O-metiltransferasa, el gen receptor de dopamina D4 y la región HLA (Arnold et al., 2013).

Un estudio en población americana llegó a la conclusión de que los hermanos de pacientes que tenían en su familia casos de FM, tenían una mayor probabilidad de desarrollar FM que la población general. Concretamente, una sola región del cromosoma 17 se asoció significativamente con FM en esta población (Rahman et al., 2014). En otro importante estudio, se observaron diferencias significativas en las frecuencias alélicas entre personas con FM y controles para varios genes novedosos: GABRB3, TAAR1, GBP1, RGS4, CNR1 y GRIA4. Tres de estos genes, concretamente TAAR1, RGS4 y CNR1, estarían implicados en la modulación de las vías analgésicas (Smith et al., 2012). Por último, una revisión de 2017, sugiere una asociación entre tetranectin, una proteína que en humanos es codificada por el gen CLEC3B, y la tensión en el tendón, lo cual puede reflejarse en los umbrales de dolor más bajos en los puntos gatillo de los pacientes con FM después de la expresión regulada de tetranectin (Talotta et al., 2017).

Por otro lado, el modelo psicosocial hipotetiza que la FM es un síndrome somático-funcional cuyos síntomas resultantes serían consecuencia de los sesgos cognitivos, la respuesta anormal a estresores vitales y los factores mantenedores de tipo conductual (Bernik et al., 2013).

De forma específica, diversos estudios han señalado la importancia de las experiencias traumáticas tempranas, pudiéndose identificar la presencia de un subgrupo de pacientes con

traumas infantiles (Coppens et al., 2017; Gündüz et al., 2018; Häuser et al., 2011; Van Houdenhove et al., 2010; Varinen et al., 2017). Siguiendo esta visión, se hipotetiza que la fisiopatología podría consistir en un “interruptor” del sistema de estrés que variaría de un estado de hiperfunción a uno de hipofunción, conduciendo a una respuesta inadecuada frente a los estresores mentales y físicos futuros (Van Houdenhove et al., 2009) y dando lugar a trastornos a largo plazo en la regulación del estrés, el procesamiento del dolor y los mecanismos inmunes (Van Houdenhove y Egle, 2004). El cambio en este “interruptor” usualmente vendría precedido de un periodo intenso o crónico de sobrecarga -al cual la persona reacciona típicamente con persistencia, y con estrategias de hiperactividad- y sería eventualmente activado por un evento emocional o físico disparador (Van Houdenhove et al., 2010).

Por todo ello, la presencia de estresores vitales en la vida de las personas con FM ha sido expuesta como posible factor predisponente en el desarrollo de este síndrome, especialmente aquellos eventos experimentados en las primeras etapas de la vida (Coppens et al., 2017; Gündüz et al., 2018; Häuser et al., 2011; Hellou et al., 2017; Varinen et al., 2017; Yavne et al., 2018). Con una prevalencia del 16% al 60% en las personas con FM (Bennett et al., 2007; Coppens et al., 2017; Yavne et al., 2018), el conocimiento acerca de los mecanismos a través de los cuales esos eventos traumáticos, como el abuso sexual y otros eventos traumáticos, impactan en el desarrollo del sistema nervioso central de los niños permanece aún incompleto, habiéndose hipotetizado que el trastorno por estrés postraumático podría mediar entre la violencia sexual y el desarrollo de la FM (Bennett et al., 2007).

Investigaciones previas han demostrado la similitud transcultural respecto al rol del trauma en la infancia y a la adversidad vivida en esta etapa para el desarrollo de dolor crónico y de la FM concretamente (Häuser et al., 2015). Un metanálisis realizado por Häuser

concluyó que, aunque con el abuso o la negligencia emocional no, sí parece existir una relación entre el abuso físico y sexual y la FM, reconociendo una evidencia débil debido a los problemas metodológicos identificables en las investigaciones analizadas (Häuser et al., 2011). Sin embargo, estableciendo el foco en el tipo de eventos traumáticos, ya no solo en la existencia o no de los mismos, Hellou y su equipo de trabajo plantean la posibilidad de que, dependiendo del tipo de evento vivido en etapas tempranas, exista la posibilidad de desarrollar enfermedades de dolor crónico distintas, detrás de las cuáles existirían diferentes mecanismos etiopatogénicos (Hellou et al., 2017). Estos autores, por ejemplo, encontraron una mayor prevalencia de estresores relacionados con abuso emocional y negligencia física y emocional en personas con FM al compararlas con personas con artritis, hecho que no ocurrió con los traumas de tipo sexual. Por ello, plantean que algunos eventos más violentos como ser víctima de abuso sexual o abuso físico, en comparación con otros eventos menos violentos como aquellos que implican una negligencia emocional, activarían sistemas diferentes y, por ello, mecanismos etiopatogénicos distintos. En los más violentos se produciría una mayor activación del sistema nervioso autónomo (SNA), lo cual podría redundar a largo plazo en dolor crónico por una activación continuada de este sistema. En los segundos, los problemas estarían relacionados, por ejemplo, con hormonas como la oxitocina y vasopresina. En la literatura, ha sido frecuente tener en cuenta este tipo de estresores como parte de un continuo, aunque en ciertos estudios ya se ha comenzado a vislumbrar diferencias entre este tipo de eventos (Hellou et al., 2017).

Ahondando en los problemas metodológicos comentados por Häuser (Häuser et al., 2011), se han encontrado distintas dificultades relacionadas con en el estudio de los traumas emocionales y/o físicos vinculados a la FM. Primero, aunque el debate ha sido muy prolífico, son pocos los estudios que se encargan de esta cuestión llevando a cabo una adecuada diferenciación de los tipos de estresores. Segundo, debido a la imposibilidad de realizar

estudios clínicos aleatorizados para abordar este tema, la calidad de los estudios existentes hace que las conclusiones obtenidas haya que tomarlas con precaución. La mayoría de estudios son retrospectivos y cuentan con problemas en la selección de grupos de control y en el manejo de posibles variables extrañas. Tercero, existe una gran heterogeneidad con respecto a la definición de un “disparador” físico traumático (cirugía, infección, parto), sin mencionar la definición del resultado (whiplash, FM, dolor crónico generalizado) (Yavne et al., 2018).

Estas cuestiones ponen de manifiesto la necesidad de más estudios de carácter prospectivo con el fin de revelar las posibles conexiones entre traumas infantiles (tipos) y FM, así como para saber si estas adversidades en la infancia aumentan el riesgo de FM en comparación con otras enfermedades (Varinen et al., 2017; Yavne et al., 2018).

A la luz de los resultados expuestos por los modelos etiológicos mencionados, otras aproximaciones consideran la FM como una condición final resultante entre la interacción de una predisposición genética y una secuencia de eventos estresantes a lo largo de la vida, los cuales impactan en el sistema nervioso central (Arnold et al., 2012; Häuser et al., 2011; Hellou et al., 2017; Jahan et al., 2012; Rahman et al., 2014; Van Houdenhove y Egle, 2004; Varinen et al., 2017). Entre estos factores estresantes se encontrarían el trauma físico, infecciones o desórdenes del sueño, entre otros (Arnold et al., 2011; Buskila et al., 2008; Choy, 2015; Gündüz et al., 2018; Häuser et al., 2011; Hawkins, 2013; Varinen et al., 2017; Yavne et al., 2018). Desde este modelo etiológico se considera que una de las mejores aproximaciones que puede realizarse a la etiología de la FM se produce desde un marco multifactorial y multidimensional, donde distintos factores jugarían un papel precipitante, predisponente y perpetuador (Bernik et al., 2013; Van Houdenhove y Egle, 2004).

Entre los factores predisponentes, se encontrarían los de tipo genético, como los problemas en el gen transportador de la serotonina, que pueden afectar negativamente en la sensibilidad al estrés y los trastornos del ánimo, así como resultar en una menor eficacia de los mecanismos inhibitorios descendentes de dolor. Otro de los factores propuestos es la exposición a eventos traumáticos, como la presencia de una historia vital traumática, de abusos físicos y/o emocionales durante la infancia, negligencia emocional y re-victimización en la adultez. Por último, un factor relevante estaría relacionado con la personalidad, como por ejemplo problemas de autoestima, rasgos tendientes a la ansiedad, depresión y falta de apertura emocional. Esto podría llevar a las personas a estilos de vida hiperactivos compensatorios, excesivo empeño o esfuerzo para conseguir alto logro y reconocimiento así como inhibición de la agresión y la evitación del daño o el peligro. A largo plazo, estos estilos de vida podrían llegar a ser muy estresantes si se mantienen de manera crónica (Van Houdenhove y Egle, 2004; Yavne et al., 2018).

Entre los factores precipitantes destacaría la presencia de un evento estresante como un daño o una herida, infección, lesión o sobrecarga física crónica. En muchos casos, el estrés psicosocial junto a una falta de apoyo (recuperadores) parece jugar un papel importante, así como eventos vitales críticos, experiencias psicotraumáticas y molestias diarias personales (Gündüz et al., 2018; Häuser et al., 2011; Hawkins, 2013; Van Houdenhove et al., 2010; Varinen et al., 2017).

Finalmente, entre los factores perpetuadores, se encontrarían distintos elementos destacables (Van Houdenhove y Egle, 2004; Yavne et al., 2018). La depresión comórbida parece estar sorprendentemente unida a la FM. El estrés asociado a la enfermedad puede provocar depresión, contribuyendo a la existencia de problemas de sueño, formas de respuesta al estrés menos adaptativas, problemas físicos y mentales y menor calidad de vida. Por otro

lado, la ansiedad comórbida puede ser desencadenada por la FM. La ansiedad puede incrementar el arousal del paciente, así como aumentar la irritabilidad, la tensión muscular, la hiperventilación y la kinesiofobia (miedo al movimiento), resultando en mayor intensidad de dolor, más limitaciones funcionales y más fatiga. Otro elemento significativo estaría representado por factores cognitivo-perceptuales y conductas de enfermedad. Bajo un elevado nivel de estrés y de afecto negativo, los pacientes se centran más en los síntomas y tienen más hipervigilancia al dolor, particularmente aquellos con pensamientos catastrofistas y con puntuaciones más altas de severidad del dolor. Esto puede conllevar hipocondría y baja autoeficacia, ayudando a la cronificación. Por último, sería importante destacar otros factores, como patrones de evitación conductual (por ejemplo evitación de actividad física), sesgos perceptivos-cognitivos (hipervigilancia somática y preocupación excesiva, atribución somática rígida, catastrofismo sobre la enfermedad y baja autoeficacia), factores de personalidad (perfeccionismo/dependencia, introversión, regulación afectiva problemática y alexitimia), factores conductuales (falta de aceptación, sobrecarga de actividad periódica, condicionamiento operante) y factores sociales (falta de entendimiento por parte del ambiente) (Eich et al., 2012; Van Houdenhove y Egle, 2004; Van Houdenhove et al., 2010).

#### **2.1.4 Desregulación de subsistemas**

Como elementos significativos, aunque no característicos sólo de la FM, se deben mencionar las alteraciones presentes en el funcionamiento de distintos sistemas y subsistemas que configuran la respuesta de estrés (Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012; Van Houdenhove et al., 2010; Varinen et al., 2017).

Describir la fisiopatología de la FM, la cual aún no se conoce completamente (Varinen et al., 2017), se torna complicado por la cantidad de comorbilidades asociadas, por lo que no se cuenta con información confiable sobre el hecho de si las alteraciones observadas en los

sistemas y subsistemas se deben a estas comorbilidades o a la FM propiamente dicha. Los estudios publicados hasta la fecha no suelen tener en cuenta esta cuestión y no realizan los controles adecuados para poder dirimirla y así llegar a conclusiones más precisas (Eich et al., 2012). Además, los grupos de comparación utilizados suelen ser de sujetos sanos en los estudios caso-control, por lo que no se sabe si las alteraciones fisiopatológicas encontradas son propias de la FM o de otra patología. Por ello, se hace necesaria la presencia de más estudios en los que se tengan en cuenta estas consideraciones para así poder ahondar más en la etiología y fisiopatología de la FM (Eich et al., 2012).

Sin embargo, y a pesar de lo comentado hasta ahora, los estudios consideran que dentro de la fisiopatología de la FM, pueden incluirse probablemente desregulaciones complejas e interrelacionadas del sistema neurobiológico del estrés (eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, sistema nervioso autónomo, y diferentes neurotransmisores cerebrales) (Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012; Van Houdenhove et al., 2010; Varinen et al., 2017), las cuales operan de manera estrecha con el sistema inmune y los mecanismos de procesamiento del dolor (Van Houdenhove et al., 2010). Por ello, los síntomas podrían estar indicando una pérdida fundamental y persistente de la adaptabilidad de este sistema, lo cual podría formularse como una pérdida de la allostasis (Jahan et al., 2012; Staud, 2008; Van Houdenhove et al., 2009). Igualmente, las alteraciones características en el patrón de sueño y los cambios en los transmisores neuroendocrinos como la serotonina, la sustancia P, la hormona del crecimiento y el cortisol sugieren que la regulación del sistema autónomo (Varinen et al., 2017) y neuroendocrino están en la base de este síndrome (Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012).

#### *2.1.4.1 Sistema nervioso central*

Diversos hallazgos señalan alteraciones en el correcto funcionamiento del sistema nervioso central. Se ha observado un procesamiento anormal del dolor, concretamente, una sensibilización central del sistema (Bellato et al., 2012; Hawkins, 2013; Talotta et al., 2017;

Van Houdenhove y Egle, 2004) que puede manifestarse de diversos modos. Entre estos se encuentran una excitabilidad aumentada de las neuronas de la médula espinal, un agrandamiento de sus campos receptivos, una reducción del umbral de dolor, un reclutamiento de nuevos inputs aferentes, una sensibilidad al dolor anormal o elevada a estímulos inocuos (alodinia) o dolorosos (hiperalgesia) con propagación de hipersensibilidad a otras partes del cuerpo, sumación temporal aumentada así como las post-sensaciones derivadas de la misma, un inadecuado control inhibitorio descendente del dolor (Bellato et al., 2012; Rahman et al., 2014; Van Houdenhove y Egle, 2004), y una desregulación en los niveles de los neurotransmisores (Ablin, 2019; Arnold et al., 2012; Clauw et al., 2011; Jahan et al., 2012; Rahman et al., 2014; Varinen et al., 2017). Todas estas perturbaciones se asocian con problemas de sueño, fatiga, otros síndromes somático-funcionales, trastornos mentales y psiquiátricos, así como con peor calidad de vida (Arnold et al., 2011; Clauw et al., 2011; Häuser et al., 2010).

Las alteraciones señaladas corresponden a diversos signos de una posible sensibilización central del sistema, y responden a diversos mecanismos subyacentes. Por un lado, respecto a la activación de ciertas estructuras, estudios con tomografía computerizada de emisión monofotónica han comprobado una disminución del flujo sanguíneo regional cerebral en el tálamo bilateral y en el núcleo caudado respecto a los sujetos control. Estudios con tomografía por emisión de positrones encontraron también una disminución del flujo regional sanguíneo en la parte izquierda del córtex frontal, temporal parietal y occipital, pero un aumento del flujo en el córtex retroesplenial bilateralmente respecto a los participantes control. Esto podría reflejar una mayor atención hacia la señalización somatosensorial nociva y una disfunción del procesamiento cognitivo normal del dolor en pacientes afectados por fibromialgia (Bellato et al., 2012).

En el primer estudio que usó resonancia magnética funcional en FM, se obtuvieron resultados que apoyan la hipótesis de un modelo de procesamiento central aumentado del dolor. Con esta técnica, otros autores encontraron resultados respecto al sistema inhibitorio descendente de dolor. Mostraron una actividad atenuada en la región rostral del córtex cingulado anterior, área que juega un papel importante en el sistema descendente de regulación del dolor. Esto podría explicar el deterioro de este sistema como ya habían indicado otros autores (Bellato et al., 2012). Otros estudios con esta técnica han podido demostrar la alteración de las respuestas de dolor en las personas con FM ante estímulos dolorosos, hallazgos que sustentan la presencia de hiperalgesia y alodinia (Clauw et al., 2011). Por último, varios estudios han mostrado pérdida de materia gris en persona con FM implicando a la amígdala, al córtex cingulado y al hipocampo (Bellato et al., 2012; Clauw et al., 2011; Fernández de las Peñas y Valeriani, 2017; Rahman et al., 2014).

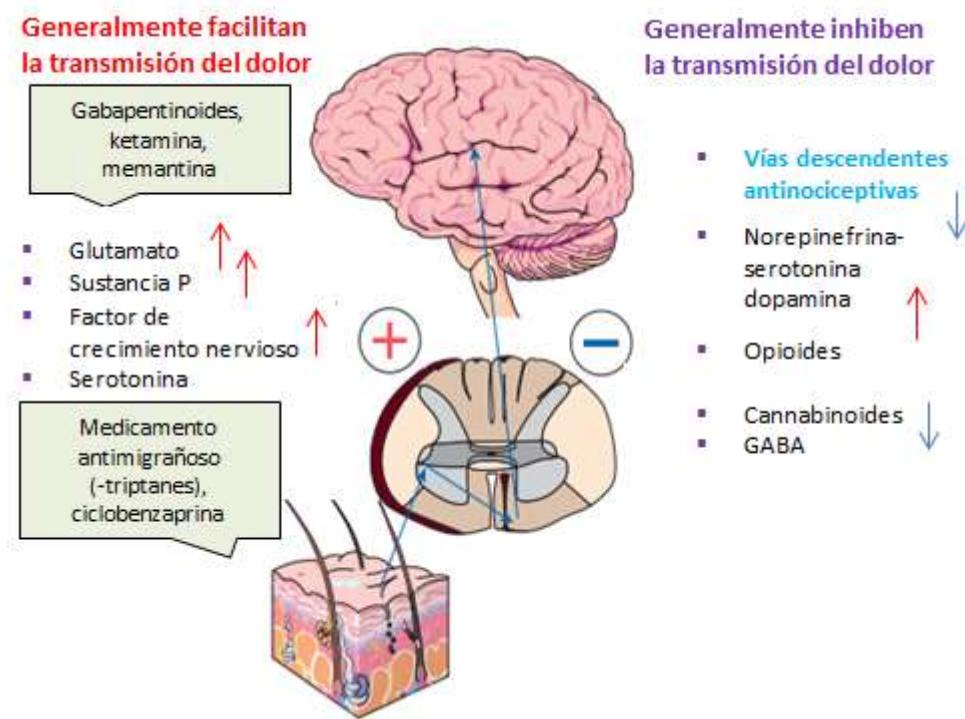
Por otro lado, destacan los hallazgos encontrados en referencia a citoquinas y neurotransmisores. Respecto a las primeras, la activación de las células gliales parece tener un papel relevante porque colabora en la modulación de la transmisión del dolor en la medula espinal (Bellato et al., 2012; Clauw et al., 2011). Activadas por varios estímulos dolorosos, liberan citoquinas proinflamatorias, óxido nítrico, prostaglandinas y especies de oxígeno reactivo que estimulan y prolongan la hiperexcitabilidad de la médula espinal (Bellato et al., 2012; Hannibal y Bishop, 2014).

Respecto a los neurotransmisores, el decremento de los umbrales de dolor podría ser explicado por un incremento de la unión al receptor de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el núcleo dorsal del rafe, lo que conduce a una disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas y a una falta de inhibición de los estímulos nociceptivos por los mecanismos descendentes de control del dolor (Hannibal y Bishop, 2014;

Van Houdenhove y Egle, 2004). En relación a los niveles de sustancia P, se ha observado un aumento en el fluido cerebroespinal (Rahman et al., 2014), aunque este cambio no es específico de la FM, sino común a diversos síndromes de dolor crónico (Clauw et al., 2011). Por otra parte, los niveles de serotonina en el fluido están disminuidos (Eich et al., 2012; Rahman et al., 2014), aunque también se han obtenido resultados contradictorios (Hawkins, 2013). Concretamente, la serotonina (5-HT) tiene un papel importante en la modulación del dolor, aunque como ya se ha comentado, existen resultados contradictorios respecto a la presencia aumentada o disminuida de serotonina en comparación a participantes control en el serum o en el líquido cefalorraquídeo (Hawkins, 2013; Rahman et al., 2014). Los niveles de opioides parecen estar incrementados en estos pacientes y la unión a receptores de opioides disminuida, por lo que la actividad endógena opiodérgica basal está aumentada. Los descubrimientos acerca de la disponibilidad reducida de receptores opioides, debido probablemente a la alta liberación basal de opioides, explican la reducida eficacia de los opiáceos exógenos en esta población (Bellato et al., 2012; Clauw et al., 2011).

En particular, existen investigaciones que reportan que en la FM se encuentra un balance alterado entre neurotransmisores excitatorios (como glutamato, aspartato, sustancia P) e inhibitorios (serotonina, noradrenalina, ácido gamma-aminobutírico) en el líquido cefalorraquídeo (Clauw et al., 2011; Van Houdenhove y Egle, 2004). En dichos estudios, las personas con FM tenían mayores concentraciones de sustancia P, glutamato (Talotta et al., 2017) y factor de crecimiento nervioso, lo que indica una señal aumentada en las vías pronociceptivas ascendentes, pero menores niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina que las personas sanas, es decir, una actividad atenuada de las vías descendentes antinociceptivas (Clauw et al., 2011; Rahman et al., 2014), como se ilustra en la figura 2.2. El glutamato actúa en los receptores N-metil-D-aspartato para producir un incremento de la “sumación temporal”, resultando en alodinia e hiperalgesia (Clauw et al., 2011; Talotta et al., 2017).

Desequilibrios similares en otras regiones cerebrales podrían explicar, en parte, los problemas de sueño y la fatiga. Talotta y su equipo hacen referencia a estudios que han encontrado mayores niveles de glutamato en el giro cingulado posterior, en la ínsula posterior, en el córtex prefrontal ventrolateral y en la amígdala (Talotta et al., 2017).



**Figura 2.2.** Vías neurales y neurotransmisores que influyen en la sensibilidad al dolor (Clauw et al., 2011)

Por último, destacar, que es probable que los inputs periféricos de dolor tengan un papel importante en la amplificación del dolor, pero la mayoría de la investigación actual sugiere que el sistema nervioso central es un componente consistente que es o puede llegar a ser independiente de estos inputs nociceptivos (Clauw et al., 2011). Utilizando una analogía, es como si el “ajuste de control del volumen” para el dolor estuviera demasiado alto en la FM, lo cual resultaría en una excitabilidad incrementada de las neuronas centrales y unos mecanismos inhibitorios del dolor reducidos. Esto ayudaría a explicar el concepto de “sensibilización central”. Probablemente, esta sensibilización esté determinada al menos

parcialmente por la genética y modificada por las influencias del ambiente (Clauw et al., 2011).

#### *2.1.4.2 Sistema nervioso periférico*

##### **2.1.4.2.1 Sistema nervioso autónomo**

En cuanto al sistema nervioso autónomo (Clauw et al., 2011; Varinen et al., 2017), en los estudios se han observado diferencias respecto a sujetos sanos como, por ejemplo, disminución de la variación de la frecuencia cardíaca (indicador que pronostica problemas de salud) (Martínez-Lavín et al., 1998; Meeus et al., 2013), disminución de la actividad parasimpática, hiperactividad simpática basal (Meeus et al., 2013), tendencia al síncope, responsividad capilar cutánea alterada (Eich et al., 2012; Van Houdenhove y Egle, 2004) y mayor actividad simpática cardiovascular por la noche (Meeus et al., 2013).

Los estudios parecen mostrar una hiperactividad persistente en situación basal, pero una hipoactividad ante el estrés (Bellato et al., 2012; Hawkins, 2013; Meeus et al., 2013; Naschitz et al., 2001; Van Houdenhove y Egle, 2004). En este sentido, la falta de responsividad al estrés podría explicar los déficits en inhibición del dolor, ya que, por ejemplo, la presión arterial es relevante para la hipoalgesia inducida por estrés (Cohen et al., 2001; Meeus et al., 2013; Naschitz et al., 2001; Van Houdenhove y Egle, 2004). Esto podría explicar algunos síntomas clínicos presentes en la FM, como fatiga, cansancio matutino, problemas de sueño, ansiedad e intestino irritable, entre otros (Bellato et al., 2012; Meeus et al., 2013). Concretamente, existen estudios que señalan ciertos problemas en la arquitectura del sueño que podrían relacionarse con la fatiga y el dolor (Hawkins, 2013), con una frecuencia cardíaca aumentada y una baja variabilidad de la misma durante el sueño, debido a un balance inadecuado simpático-vagal caracterizado por una predominancia de una potencia de banda de baja frecuencia (Martinez-Lavín et al., 1998; Van Houdenhove et al., 2010). La serotonina,

junto con lo comentado anteriormente, también estaría envuelta en la regulación del estado de ánimo y del sueño, lo cual podría explicar la asociación entre la FM, los problemas de sueño y los trastornos mentales (Bellato et al., 2012).

#### ***2.1.4.2. Sistema nervioso somatosensorial***

Respecto a la inervación del sistema musculoesquelético, se hipotetiza que la modulación de las fibras musculares aferentes podría jugar un papel relevante (Eich et al., 2012). Según Van Houdenhove y Egle existiría una deficiencia en la inhibición de los impulsos nociceptivos (especialmente de estructuras profundas) y consecuentemente la aparición de dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia (Van Houdenhove y Egle, 2004).

Aunque la mayoría de los estudios no han mostrado resultados consistentes respecto a la presencia de anomalías en el tejido periférico, estudios recientes señalan posibles alteraciones relevantes en la piel y los músculos. Estas anomalías incluyen aumento de la sustancia P en el tejido muscular, fragmentación del ácido desoxirribonucleico de las fibras musculares, aumento de la interleuquina-1 (IL-1) en tejidos cutáneos, elevada óxido nítrico sintasa inducible y déficit de perfusión tisular. Los cambios periféricos podrían contribuir al aumento del input nociceptivo tónico en la médula espinal resultando en un aumento del procesamiento del dolor y la sensibilización central, por lo que existe evidencia significativa de la contribución del dolor periférico al dolor clínico general en FM (Staud, 2006).

#### ***2.1.4.3 Sistema endocrino***

La consideración de la FM como un trastorno relacionado con el estrés, supone inevitablemente atender a la probable implicación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) (Clauw et al., 2011; Häuser et al., 2011; Hawkins, 2013; Van Houdenhove y Egle, 2004). Con respecto a este eje, los resultados no son concluyentes (Eich et al., 2012), ya que se ha encontrado una hiporreactividad, particularmente en aquellos pacientes con FM y una

historia vital traumática, aunque también se han observado resultados opuestos, donde se evidencia la presencia de hiperreactividad en comparación con grupos de control de personas sanas (Hawkins, 2013; Van Houdenhove et al., 2010; Voellmin et al., 2015; Yavne et al., 2018).

Diferentes investigaciones han mostrado niveles elevados de cortisol en personas con FM, específicamente por la tarde-noche, asociados con problemas en el ritmo circadiano (Bellato et al., 2012). Estos pacientes muestran mayores niveles de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) tanto de manera basal como en respuesta a estresores – muy probablemente como una consecuencia de una hiposecreción crónica de la hormona liberadora de corticotropina. Estas alteraciones se relacionan probablemente con menores niveles de 5-HT debido a que las fibras serotoninérgicas regulan la función del eje HPA. Estos mayores niveles de ACTH provocan altos niveles de somatostatina, un inhibidor de la hormona del crecimiento, la cual se encuentra en niveles deficitarios en personas con FM (Bellato et al., 2012).

Sin embargo, en otras investigaciones, los pacientes con FM mostraron un pico plasmático retrasado de la hormona adrenocorticotropa o corticotropina en la estimulación de CRH por IL-6, con un nivel de cortisol normal, además de una producción de ACTH disminuida ante estresores psicológicos, fisiológicos o farmacológicos. Estos niveles sugieren una habilidad alterada para activar el eje HPA (particularmente a nivel pituitario), con una respuesta normal de cortisol en momento basal pero con una respuesta de cortisol inadecuada (atenuada) ante el estrés (Van Houdenhove y Egle, 2004; Voellmin et al., 2015).

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, se puede denotar que, aunque los resultados obtenidos no son concluyentes (Adler et al., 2002; Bellato et al., 2012), en parte por la presencia de comorbilidades que no han sido tenidas en cuenta (Van Houdenhove y Egle, 2004), podría existir una habilidad deficiente para la activación del eje HPA frente al

estrés. Esto no influiría en el nivel de cortisol basal pero sí podría hacerlo a la hora de responder a estresores (Van Houdenhove y Egle, 2004; Voellmin et al., 2015).

Respecto a la hormona del crecimiento, la cual se secreta durante la fase 4 del sueño, se cree que se encuentra en niveles deficitarios junto con el factor de crecimiento insulínico tipo 1, debido a que esta fase se encuentra alterada en pacientes con FM, lo cual ha sido comprobado mediante estudios con electroencefalografía (Bellato et al., 2012; Guymer, 2013).

#### *2.1.4.4 Sistema inmune*

Aunque la importancia del papel del sistema inmune en la patogénesis de la FM ha ido creciendo en los últimos años (Behm et al., 2012; Littlejohn y Guymer, 2018), existen resultados contradictorios que no permiten utilizar el sistema inmune como criterio para el diagnóstico (Bellato et al., 2012; Van Houdenhove y Egle, 2004). No obstante, hay autores que defienden un patrón inmunológico existente en las personas FM que permitiría el diagnóstico en base a criterios objetivos (Behm et al., 2012). Este patrón se caracterizaría por un desequilibrio en los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias presentes en el organismo de las personas con FM, las cuales actuarían como mediadoras de los síntomas centrales propios del trastorno (Rodriguez-Pintó et al., 2014).

Respecto a las citoquinas de carácter proinflamatorio, algunos estudios indican que en personas con FM existe una mayor cantidad en sangre de las interleuquinas 6 y 8 en comparación a personas sanas (Eich et al., 2012; Gur y Oktayoglu, 2008; Rodriguez-Pintó et al., 2014). Por ejemplo, la interleuquina 8 podría promover, según algunos autores, dolor simpático (Kadetoff et al., 2012). Respecto a citoquinas de carácter antiinflamatorio, se han hallado menores niveles en sangre de IL-10 y G-CSF, las cuales se asocian a mayores niveles de fatiga (Rodriguez-Pintó et al., 2014).

Por otra parte, también se han hallado mayores concentraciones, respecto a población sana, de la proteína CRP, la cual es un marcador inflamatorio genérico cuyo nivel aumenta durante los procesos inflamatorios que se producen en el organismo. Esta proteína parece estar asociada con síntomas de dolor, fatiga y depresión (Bote et al., 2012).

## **2.2 Desregulación de sistemas por estrés crónico**

El estudio del estrés por parte de la ciencia ha sido objetivo prioritario en las últimas décadas. Entre las distintas cuestiones abordadas, las consecuencias que el estrés puede generar en quién lo padece han recibido especial atención, llegando a conclusiones como que la presencia continuada de fuentes de estrés, y por ende, la activación continuada del sistema de respuesta adaptativo del organismo puede tener consecuencias catastróficas (Hannibal y Bishop, 2014). Durante las últimas décadas, se ha venido describiendo cómo el estrés crónico podría alterar el funcionamiento de los mecanismos implicados en la propia respuesta de estrés (Grippo et al., 2002; Hannibal y Bishop, 2014; Remus et al., 2015), lo que podría conducir a un contexto de desregulación sistémica como el descrito en el presente apartado y, finalmente a la inflamación y al dolor (Hannibal y Bishop, 2014). De manera inevitable, este planteamiento se ha convertido en una importante vertiente explicativa para diversos trastornos funcionales como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica o el trastorno temporomandibular (Tak y Rosmalen, 2010). Es por ello que, con el fin de poder comprender los mecanismos a través de los cuáles el estrés crónico podría conducir a la desregulación de los sistemas de respuesta de estrés, tal y como se han presentado en el apartado anterior en relación con la fibromialgia, resulta necesario primero comprender la respuesta de estrés en condiciones normales y cómo se pueden alterar los mecanismos de feedback negativo implicados en la misma. Esto es exactamente lo que se abordará en el apartado siguiente.

## 2.3 Estrés y dolor

### 2.3.1 Aproximación conceptual al estrés

La definición del término “estrés” tuvo su origen en el campo de la Física, en el cual fue utilizado para denominar la ley que establece la relación existente entre la aplicación de una fuerza externa sobre un objeto y la distorsión resultante en las cualidades del mismo, cuyo resultado dependerá tanto de la fuerza ejercida como de las propiedades estructurales del objeto (Contrada, 2010).

Este término comenzó a ser utilizado en el campo de la Biología, la Psicología y la Medicina para hacer referencia a ciertas dificultades surgidas de la interacción de los individuos con el ambiente (Engel, 1985). Sin embargo, no todos los autores hacían hincapié en los mismos aspectos para definir el estrés, por ello, autores como Claude Bernard definían el estrés como una respuesta adaptativa a un estímulo externo, y en cambio, Walter Cannon, lo definió prestando atención al estímulo estresante, ante el cual se produciría una respuesta de lucha o huida (Contrada, 2010; Sandi, 2001). Algunos psicólogos han aportado soluciones que intentan integrar estos puntos de vista, como Lazarus y sus colaboradores, los cuales desarrollaron una aproximación al estrés como un fenómeno transaccional, en las cuales reconocían el papel de los procesos cognitivos en la evaluación de la situación estresante y de las capacidades existentes para resolverla (Berra et al., 2014).

Entre los hitos más importantes que se encuentran en el origen de los modernos planteamientos sobre el estrés, deberían ser mencionados los trabajos del fisiólogo Hans Selye, quien desarrolla el concepto original de homeostasis descrito por Walter Cannon (Sandi, 2001). Desde su aproximación, Cannon hacía referencia a la existencia de un nivel óptimo y constante de los componentes fisiológicos presentes en el organismo, estableciendo así un equilibrio del medio interno corporal, el cual se rompería ante una situación estresante.

Cada organismo contaría con un punto máximo de estrés, por encima del cual los mecanismos homeostáticos fallarían, resultando en problemas de supervivencia para el individuo. Tomando en consideración los trabajos de Cannon y con la intención de ampliar el concepto de homeostasis, en 1936 Selye presenta su “Síndrome General de Adaptación” o respuesta homeostática inespecífica. En este, aparte de incluir respuestas mediadas por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, así como otras respuestas hormonales, destacó las consecuencias derivadas de la exposición a un estrés prolongado (Contrada, 2010; Sandi, 2001).

El Síndrome General de Adaptación estaría compuesto de tres fases. La primera sería la reacción de alarma, en la cual se produce una hiperactivación del sistema simpático-adrenomedular (SAM) y se movilizan recursos corporales para emitir una respuesta de lucha o huida. La segunda sería la fase de resistencia, en la cual se podría observar una significativa activación del eje HPA, accediendo a fuentes de energía de fácil movilización. Y la tercera sería la fase de agotamiento, en la cual el individuo ha perdido casi todas sus reservas de energía por lo que se producirían diversas alteraciones de tipo fisiológico y psicológico (enfermedades de la adaptación), que podrían alterar la homeostasis del individuo (Sandi, 2001; Sapolsky, 2008).

Estableciendo una relación entre la duración de la exposición a los estresores y las fases comentadas del modelo de Selye, se podría concluir que la primera fase se correspondería con la aparición de un estresor agudo, la segunda fase con una puesta en marcha de forma eficaz del sistema de respuesta de estrés para recuperar la homeostasis y la fase tres con un estrés crónico donde pueden surgir las enfermedades asociadas al estrés (Contrada, 2010; Sapolsky, 2008).

Ante este modelo, surgieron críticas como las de Mason, acerca de la falta de especificidad de la respuesta al estrés, comprobando que las respuestas fisiológicas presentan características distintas según el tipo de estresor que las evoque. Aun así, este hecho no contrarresta importancia a las observaciones de Selye respecto a las características generales de la respuesta fisiológica del estrés ni a las consecuencias patológicas derivadas de una activación hormonal excesiva de la misma (Mason, 1971).

Posteriormente, se han sugerido conceptos alternativos a la visión homeostática tratada hasta ahora, con el fin de dotar de un mayor reconocimiento a las complejidades y al dinamismo de la regulación homeostática. Por ejemplo, Sterling y Eyer introdujeron el término allostasis con el fin de incorporar el hecho de que la regulación fisiológica está guiada por el cambio así como que centros neurales superiores podrían regular un amplio rango de sistemas para así conseguir el control de una función concreta. Según los autores, el organismo realizaría un intento por adaptarse constantemente a las circunstancias cambiantes del medio a través de mecanismos fisiológicos o conductuales, ya que las condiciones óptimas del organismo serán distintas según la situación en la que se encuentre. (Contrada, 2010; Sapolsky, 2008). Esta visión de la allostasis o de la estabilidad a través del cambio fue extendida por McEwen y Windfield, los cuales describieron diversos procesos por los que la exposición a estresores podía crear una carga alostática e incluso una sobrecarga con una fisiopatología significativa. Esto se podría producir si los estresores eran presentados de manera crónica, causando un deterioro progresivo del organismo con serias consecuencias para la salud (McEwen y Gianaros, 2010; McEwen, 2007; McEwen y Wingfield, 2003).

### ***2.3.2 Estrés agudo y estrés crónico***

Desde el punto de vista del estrés entendido como estímulo, resulta interesante disertar acerca de los elementos que pueden provocar que la respuesta de estrés se ponga en

funcionamiento. Estos elementos, llamados estresores, cobran importancia a la hora de entender cómo la posible función adaptativa del estrés puede convertirse en desadaptativa con unas consecuencias desastrosas para el ser humano. Esta pérdida de adaptación por parte del estrés puede encontrar explicación, en parte, en la evolución de los tipos de estresores a los que el ser humano tiene que hacer frente a lo largo de su vida. La complejidad cada vez mayor del medio social ha hecho que el tipo de estresores haya ido evolucionando desde la mera cobertura primigenia de las necesidades vitales básicas como la búsqueda de agua y comida hasta los estresores sociales y psicológicos actuales como la necesidad de realización personal, la competitividad laboral o la estabilidad económica. Esta complejidad progresiva de los estresores del medio no encuentra una correspondencia con la función innata para la que está preparado el sistema de respuesta de estrés del ser humano, lo cual puede provocar la aparición de consecuencias físicas y psicológicas negativas para la salud (Sandi, 2001; Sapolsky, 2008). De acuerdo con esta idea, entre los distintos tipos de estresores se podría diferenciar: los *estresores físicos agudos*, los cuales exigen adaptaciones fisiológicas inmediatas y son comunes en la naturaleza; los *estresores físicos crónicos*, los cuales no son habituales en nuestra cultura occidental y también pueden observarse en la naturaleza; y los *estresores psicológicos y sociales*, que son relativamente nuevos, propios de los seres humanos, y concretamente más relacionados con la cultura occidental (Sandi, 2001; Sapolsky, 2005).

Por otro lado, también es importante comprender que la forma por la cual un estresor puede afectar a los individuos se produce a través de la inducción de cambios biológicos dentro del organismo. Por lo tanto, la respuesta al estrés es fundamental para mediar sus efectos en la salud. En esta concepción del estrés como respuesta, se destaca la idea de que el organismo está innatamente preparado para dar respuesta a los dos primeros tipos de estresores mencionados, como ya se ha expuesto anteriormente, pero no ocurre lo mismo con

los estresores de tipo psicológico, los cuales tienen un origen reciente y están presentes en su mayor parte en los humanos y otros primates sociales (Sapolsky, 2008; Tamashiro et al., 2005). Entre este último tipo de estresores, juegan un papel muy importante procesos cognitivos propios del ser humano, como son los procesos de perseveración cognitiva. Entre ellos se pueden destacar la preocupación o la anticipación ante posibles hechos estresantes de tipo psicológico, aunque estos no estén aún presentes, y la rumiación ante aquellos que ya han ocurrido. Este tipo de procesos activan las mismas respuestas fisiológicas que se activan en el organismo en presencia de un estresor agudo, pero con la diferencia de que esta activación se mantendría en el tiempo en ausencia de estos. Esta activación sostenida podría llegar a tener consecuencias devastadoras en el equilibrio del organismo ya que los mecanismos innatos de respuesta al estrés no están preparados para ser activados durante largos períodos de tiempo, ya sea por una presencia repetida de estresores como por un mantenimiento de la respuesta a los mismos por factores como los ya mencionados (De Lissnyder et al., 2012; Morrison y O'Connor, 2005).

Sin embargo, estas consecuencias no ocurrirían solamente por el mantenimiento ya mencionado de la respuesta de estrés, sino también por la ausencia de períodos para la ventilación del organismo en los cuales, este, pueda recuperar recursos y retornar al equilibrio adecuado, es decir, recuperarse (Frankenhaeuser, 1978). Ante esto, se produciría una sobrecarga alostática en el organismo, debido según Frankenhaeuser, a la falta de equilibrio entre los períodos de estrés y recuperación, lo cual podría cronificar la respuesta de estrés e incrementar la probabilidad de aparición de reacciones disfuncionales asociadas (Kallus, 1995, 2002; Secades et al., 2017; Uhlig, 1999), por ejemplo, con una menor salud percibida (Wright et al., 2015) y con una mayor presencia de dolor (Heidari et al., 2018; Meeus et al., 2013; Reyes del Paso et al., 2011; Thieme et al., 2015).

Por este motivo, en las últimas décadas, autores como Kallus y Kellmann han señalado la importancia de los procesos de recuperación frente al estrés como mecanismos necesarios para el correcto funcionamiento del sistema de respuesta de estrés con el fin de poder afrontar de manera adecuada las posibles situaciones de demanda desde el punto de vista fisiológico y así recuperar la allostasis del organismo (Kallus, 2002; Kellmann y Kallus, 2016; Secades et al., 2017; Soligard et al., 2016). Estos procesos se vincularían con resultados positivos, como por ejemplo, resiliencia y una menor presencia de afecciones negativas, tales como, depresión, ansiedad, ira, fatiga, afecto negativo o confusión (Kallus, 2002; Kellmann, 2010; Kellmann y Günther, 2000).

### ***2.3.3 Respuesta fisiológica de estrés agudo***

#### ***2.3.3.1 Eje simpático adrenomedular***

El sistema nervioso autónomo, el cual se encarga de controlar la actividad de los órganos internos responsables de mantener la allostasis, como por ejemplo, la tasa cardiaca o la contracción intestinal, se divide en dos ramas, conocidas como sistema nervioso simpático (SNS) y sistema nervioso parasimpático (SNP) (Contrada, 2010; Sandi, 2001).

En situaciones de estrés, es la rama simpática la que ejerce una función preponderante, pudiendo observar una activación en neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo, del tracto solitario y del locus coeruleus del tronco cerebral (Hall y Guyton, 2016). La función de esta rama es preparar al organismo para activar una respuesta de lucha o huida, dando lugar, por ejemplo, a un aumento de la tasa cardiaca y de la presión arterial para enviar sangre a los músculos.

Para ello, este sistema de respuesta de estrés actúa mediante un mecanismo de acción directo y otro indirecto. El primero de ambos, se relaciona con la inervación que sus neuronas tienen sobre los músculos de distintos órganos propiciando la liberación del neurotransmisor

noradrenalina. Respecto al segundo mecanismo de acción, el indirecto, cabe destacar la inervación sobre las glándulas adrenales, produciendo la liberación de dos hormonas, adrenalina y noradrenalina, las cuales son vertidas al torrente sanguíneo (Hall et al., 2016; Sandi, 2001). La adrenalina, entre otras funciones, se encarga de aumentar tanto la fuerza contráctil del miocardio como la frecuencia de contracción, disminuye el tono, la motilidad y la secreción gástrica e intestinal, contrae el esfínter pudiendo ocasionar retención urinaria, dilata las pupilas, disminuye las secreciones bronquiales o aumenta la glucemia y los ácidos grasos libres. Por su parte, la noradrenalina se encarga de aumentar la resistencia periférica vascular, regula la secreción de diversos péptidos hipotalámicos o induce tasas de contracción más rápidas en el corazón (Martínez-Plaza, 2006). Además de todos estos efectos comentados, cabe destacar que estas hormonas influyen en la actividad proinflamatoria, función que pueden ejercer por vía directa, a través de receptores adrenérgicos en las células inmunes o por vía indirecta, a través de la regulación del flujo sanguíneo o linfático, regulando la distribución y la producción de linfocitos, o modulando la liberación de péptidos proinflamatorios como la sustancia P (Flierl et al., 2008; Pongratz y Straub, 2014).

La respuesta del eje simpático adrenomedular se activa rápidamente tras la aparición del estresor, pudiendo duplicar en cuestión de 3-5 segundos la frecuencia cardíaca y en 10-15 segundos la presión arterial. No obstante, cabe destacar que esta respuesta está programada para una activación puntual en el tiempo con el fin de afrontar situaciones adversas y no para su mantenimiento durante un largo periodo de tiempo (Joëls y Baram, 2009).

### *2.3.3.2 Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal*

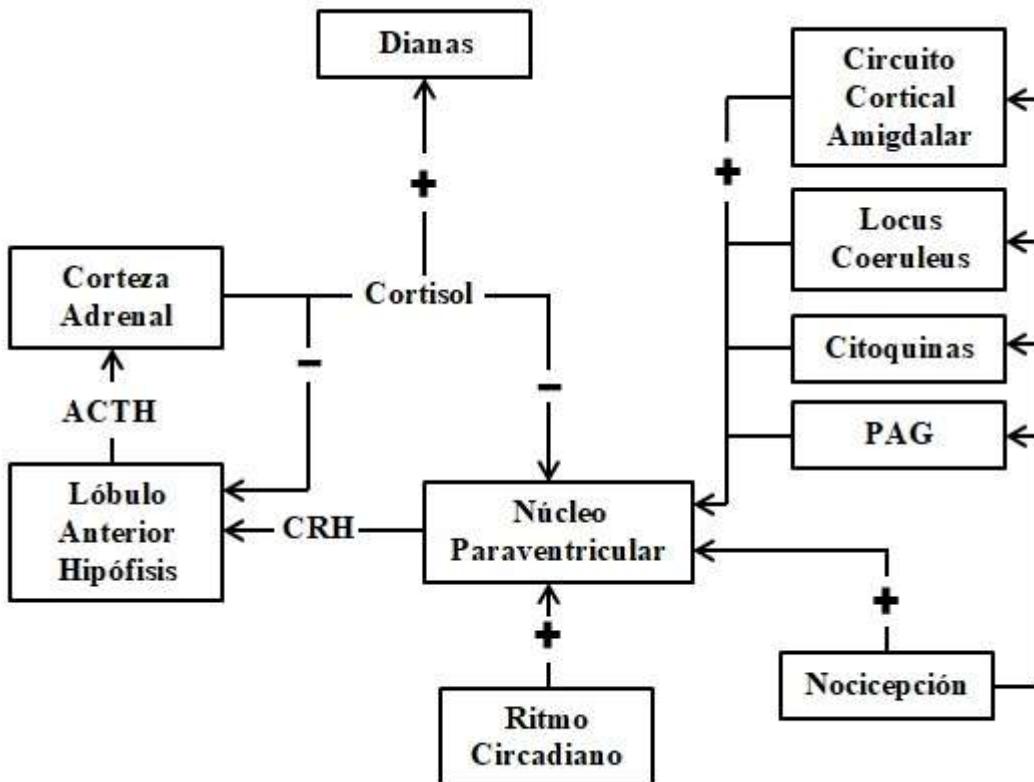
Otro de los sistemas que se activa de manera característica en la respuesta de estrés es el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (ver figura 2.3) (Chapman et al., 2008; Contrada, 2010; Sandi, 2001). En el hipotálamo, un grupo de neuronas del núcleo paraventricular sintetizan la hormona liberadora de corticotropina, liberándola hacia un sistema de vasos sanguíneos, los

cuales la transportan hacia la glándula hipofisaria. Esta hormona tiene, entre otras, una función neuromoduladora-integradora de respuestas conductuales al estrés que consiste en la activación de la función cardiovascular (aumento del ritmo cardíaco y de la tensión arterial), del metabolismo hidrocarbonado (hiperglucemia) o de la secreción pancreática (aumento de glucagón y disminución de insulina). Es decir, desempeñaría una función de activación conductual global potenciando las respuestas conductuales al estrés (Martínez, 2006). En el lóbulo anterior de la hipófisis, la CRH estimula en el torrente sanguíneo la secreción de la hormona adrenocorticotropa o corticotropina. De esta manera, la ACTH se distribuye por las distintas regiones corporales hasta alcanzar la localización de acción específica, es decir, la corteza adrenal, donde promueve la liberación en sangre de glucocorticoides. Entre estos, uno de los más característicos es el cortisol, el cual es el más abundante en humanos (Edwards y Guiliams, 2010). Esta hormona es hiperglucemiante, acción que logra, por ejemplo, al activar la gluconeogénesis a través de la activación de diversas enzimas en el hígado, a través de la alanina o utilizando los ácidos grasos libres. También contribuye a la disminución de la inflamación a nivel inmune, al mantenimiento de la presión arterial, así como a otras funciones relacionadas con el aparato digestivo u óseo, entre otros (Contrada, 2010; Martínez, 2006).

Una vez el estresor ha finalizado, el cese de la liberación ulterior de glucocorticoides es regulado en el eje HPA mediante circuitos inhibidores de retroalimentación, conocidos como feedback negativo. Este proceso se puede producir a ritmos distintos y se basa en la actividad de retorno de los propios glucocorticoides. Los procesos rápidos de feedback negativo se producen en unos pocos minutos, no son sensibles a la inhibición de la síntesis de proteínas y parecen estar mediados por acciones de glucocorticoides a nivel de la membrana celular. Los procesos más lentos de feedback negativo tienen lugar durante una mayor duración y están impulsados por cambios en la expresión génica (Chapman et al., 2008; Martínez, 2006).

En los niveles suprarrenal y pituitario existe un feedback negativo, cuya función es suprimir la liberación de ACTH desde la pituitaria y limitar la liberación de hormonas desde la corteza suprarrenal. Por otro lado, a nivel hipotalámico, y en concreto en el núcleo paraventricular, se produce un proceso de feedback negativo lento que implica la supresión del impulso excitador a las células secretadoras de CRH, así como un feedback rápido en el cual los glucocorticoides interactúan con los receptores de glucocorticoides anclados a la membrana, los cuales se ubican en la superficie extracelular de las células neurosecretoras de CRH. La activación de estos receptores genera una señal retrógrada que suprime la liberación de glutamato en las neuronas CRH, suprimiendo la excitación de estas células y por ende la liberación de CRH (Hill y Tasker, 2012).

El mecanismo de acción del eje HPA es más lento que el del sistema adreno-medular, con una liberación de ACTH que alcanza su pico en torno a los 10-15 minutos. La ACTH liberada estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides con un pico máximo a partir de los 15-30 minutos. Una vez finaliza la exposición física y psicológica al evento estresante, el organismo recupera la alostasis (Sapolsky, 2008).



**Figura 2.3.** Respuesta de estrés del eje HPA (Chapman et al., 2008)

### 2.3.3.3 Respuesta de estrés agudo y modulación del dolor

#### A) Antecedentes

En 1965, Melzack y Wall publicaron su “teoría de la puerta”, proveyendo el primer modelo explicativo del mecanismo a través del cual el estado emocional de la persona podía influir en el dolor, intentando la integración de los factores fisiológicos y psicológicos en la comprensión de la experiencia de dolor. Dicha experiencia está formada por información nociceptiva aferente (fibras A delta y fibras C) y por información cognitiva-emocional eferente (fibras retículo-espinales.). Ambas fuentes confluyen en un metafórico “sistema de compuertas” ubicado en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal. Por su parte, la información aferente, abriría dicho sistema de compuertas mediante la liberación de sustancia P, la cual a su vez activa las fibras T que transmiten la información al cerebro. Por

otro lado, la información eferente cierra o abre la puerta mediante la liberación, o no, de endorfinas en la sustancia gelatinosa. Por ejemplo, la focalización en el dolor tras una respuesta catastrofista abriría la puerta, mientras que el optimismo o la relajación la cerrarían. Esta teoría sugiere que, por ejemplo, ante un evento estresante, la interpretación cognitivo-emocional hecha del mismo puede influir en la regulación de los input nociceptivos que las neuronas inhibitorias hacen en la médula espinal, causando así analgesia inducida por estrés, es decir, una supresión de la respuesta de dolor del organismo que ocurre durante o después de la presencia de un estímulo estresante (Butler y Finn, 2009; Rudhy, 2016; Sapolsky, 2008).

Aunque este modelo ya ha sido superado, cabe destacar la importancia que tiene debido a toda la investigación posterior hecha en base a sus postulados. En estos se provee de relevancia a las variables de carácter psicológico en la modulación del dolor, entre las cuáles se encontrarían la controlabilidad sobre el estímulo doloroso, las expectativas de la persona, la incertidumbre, la interacción entre el arousal y la valencia de los estímulos, la personalidad, la atención, la presencia de otras personas durante la estimulación dolorosa o el estrés. En este sentido, la investigación no ha hecho más que comprobar y corroborar el rol tan principal que juegan dichas variables, las cuales serán comentadas en el siguiente epígrafe.

## **B) Factores que influyen en la respuesta de dolor agudo**

Como ya se ha comentado con anterioridad, existen distintos factores de carácter psicológico que modulan la respuesta de dolor. A continuación se realiza una descripción de los mismos.

Respecto a la controlabilidad que tiene la persona sobre el estímulo nociceptivo, cabe destacar un estudio en el cual, ante la presentación de un estímulo doloroso, aquellos participantes que contaban con la posibilidad de controlar el inicio de la estimulación dolorosa mostraron una reducción significativa en la puntuación del dolor en comparación

con los sujetos bajo control externo del estímulo nocivo (Butler y Finn, 2009). En este sentido, la falta de control creó un componente aversivo adicional de tipo ansioso que pudo incrementar la sensibilidad al dolor.

Respecto a las expectativas de las personas, por ejemplo, existen estudios que corroboran que los efectos analgésicos del placebo se pueden obtener mediante instrucciones verbales que anticipan un beneficio, creando así expectativas de analgesia en los pacientes (Colloca et al., 2013).

En referencia a la incertidumbre, por ejemplo, existen estudios como el de Yoshida y colaboradores, en el cual provocan incertidumbre en un grupo de sujetos ante una estimulación dolorosa futura, observando un fenómeno de hiperalgesia en las personas, el cual correlaciona con las respuestas cerebrales observadas en el área gris periacueductual (Yoshida et al., 2013).

La interacción entre la valencia y el arousal de los estímulos ha sido identificada por algunos autores como importante en la modulación del dolor. Por ejemplo, una valencia emocional negativa junto con un arousal bajo-moderado evoca ansiedad y un aumento del dolor, mientras que con un arousal alto, evoca miedo y reduce el dolor. Por otro lado, una valencia emocional positiva reduce el dolor siempre que el nivel de arousal sea reducido (Ahmad y Zakaria, 2015; Lumley et al., 2011).

La personalidad también es un factor que puede ejercer influencia en la respuesta de dolor ya que puede determinar en parte la percepción que la persona tenga del estresor. Por ejemplo, las personas catastrofistas pueden catalogar que un estresor afecta de manera más negativa a sus emociones, pudiendo inducir una respuesta de hiperalgesia (Ahmad y Zakaria, 2015; Lumley et al., 2011). En referencia a las emociones, aquellas consideradas como positivas se relacionan con una menor percepción de dolor. Por ejemplo, en un estudio experimental, la

utilización de olores agradables indujo cambios de humor positivos, disminuyendo así tanto el desagrado autoinformado que producía el dolor como la actividad relacionada con el dolor en la corteza cingulada anterior (ACC), el tálamo medial y las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias (Lumley et al., 2011; Villemure y Bushnell, 2009). Por otro lado, las emociones negativas suelen aumentar la percepción de dolor. Aun así, hay autores que destacan que hay que tener en cuenta no solo la valencia de la emoción sino también el arousal de la misma. Otro factor a tener en cuenta es el relacionado con la expresión de las emociones, ya que la ambivalencia a expresarlas, es decir, el deseo de expresar las emociones pero el miedo a las consecuencias de hacerlo, se asocia con mayores niveles de dolor autoinformado (Lumley et al., 2011).

La atención sería otro factor importante a considerar. El dolor se percibe como menos intenso cuando una persona se distrae del dolor, por ejemplo, con una tarea cognitiva retadora, incluso en pacientes con enfermedades crónicas. Este hecho se produciría en paralelo a la disminución de la actividad en las regiones cerebrales sensibles al dolor como el tálamo, las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias y la ínsula. Por el contrario, el dolor aumenta cuando se encuentra en el foco de la atención (Sprenger et al., 2012).

Respecto a la influencia de factores de tipo social, según Krahé y sus colaboradores, la modulación del dolor por factores interpersonales puede depender de: (1) la presencia o no, durante una estimulación dolorosa, de interlocutores sociales así como del tipo de interacción verbal que se produce con estos. En este sentido, aquellas personas que se encontraban solas en el momento de recibir una estimulación dolorosa o que no recibían un apoyo verbal estructurado de otra persona (es decir, no predeterminado por los experimentadores) percibían mayores niveles de dolor. Estos resultados, junto con la literatura previa existente al respecto, hacen pensar a los autores que las interacciones verbales no estructuradas con un observador

pueden empeorar la experiencia del dolor. Sin embargo, las interacciones con un tema claro de valencia positiva, por ejemplo, aliento, reinterpretación y apoyo emocional activo, reducen la experiencia de dolor; (2) el grado en que los participantes pueden percibir las intenciones específicas de los interlocutores sociales, y por último, (3) del tipo de relación preexistente entre el interlocutor social y la persona expuesta a la estimulación dolorosa. En general, la percepción de dolor parece atenuarse cuando el participante está receptivo a recibir apoyo de otra persona y además sabe explícitamente que esa persona está predisposta a ayudarle, ya sea porque comparte un vínculo afectivo estrecho con ella o porque los experimentadores se lo han especificado de manera previa (Krahé et al., 2013).

Por último, un factor muy importante que modula la respuesta de dolor sería el estrés. No obstante cabe denotar que no todos los estudios concluyen lo mismo respecto a cómo este factor influye en la modulación del dolor (Crettaz et al., 2013). Probablemente, esto se deba, en parte, a la influencia subyacente que variables de tipo cognitivo-emocional, como las que se han comentado anteriormente en este epígrafe, ejercen sobre el estrés. A continuación se realiza una disertación más detallada al respecto.

### **C) Respuesta de dolor agudo en situaciones de estrés agudo**

El estrés tiene una fuerte influencia en la percepción de dolor. Sin embargo, la dirección de esta influencia no está clara. Por un lado, se puede producir una disminución de la sensibilidad al dolor, que se conoce como analgesia o hiperalgesia inducida por estrés, y que desempeñaría un papel adaptativo-evolutivo durante la respuesta de lucha-huida en situaciones amenazantes. Por otro lado, el estrés también puede aumentar la sensibilidad al dolor. A este fenómeno se le conoce como hiperalgesia inducida por estrés y desde un punto de vista adaptativo, representa un aumento apropiado en la vigilancia para prevenir posibles daños al organismo (Reinhardt et al., 2013). Son diversas las explicaciones que se han

intentado dar a estas diferencias ocurridas en la modulación del dolor, las cuáles se producen incluso cuando se utiliza el mismo procedimiento de manipulación de estrés (Geva y Defrin, 2018).

Por un lado, hay autores que afirman que los cambios ocurridos en la sensibilidad al dolor en condiciones de estrés están predisuestos individualmente y reflejan la variabilidad interindividual en la respuesta a los estresores. Este postulado vendría respaldado por diversas teorías actuales de la modulación del dolor que sugieren que la sensibilidad al dolor está influenciada por transmisores adrenérgicos, serotoninérgicos y opioidérgicos, así como por el sistema neuroendocrino límbico-hipotalámico-hipofisario (Reinhardt et al., 2013). Algunos autores defensores de esa variabilidad interindividual en la respuesta a los estresores, como Geva y Defrin, postulan que las respuestas de estrés "fuertes" y "débiles" pueden tener efectos opuestos en la modulación del dolor (Geva y Defrin, 2018). Esta clasificación de las respuestas de estrés se definiría por la reactividad mayor o menor al estrés medido mediante una escala visual analógica de estrés percibido, una medida de ansiedad estado y medidas fisiológicas autónomas y neuroendocrinas (cortisol). Según sus estudios, una fuerte reactividad al estrés produce de manera constante una disminución de la modulación del dolor (hiperalgesia) y viceversa. (Geva y Defrin, 2018). Y, aunque los mecanismos subyacentes a estos efectos opuestos del estrés sobre la modulación del dolor no están claros, destacan que existe evidencia científica de que las estructuras cerebrales involucradas en la modulación de la emoción y el estrés pueden inducir efectos opuestos en las estructuras del tronco encefálico involucradas en la modulación del dolor. Por ejemplo, la activación del núcleo dorsomedial hipotalámico (DMN) y de la amígdala medial durante el estrés pueden reclutar las "células ON" de la médula rostral ventromedial (RVM) que conducen a la facilitación del dolor (Geva y Defrin, 2018).

Por otro lado, existen otras posibles explicaciones a las discrepancias encontradas en la influencia que el estrés ejerce en la modulación del dolor. Hay autores que afirman que las discrepancias pueden estar relacionadas con diferencias metodológicas, incluido el uso de diferentes pruebas de evaluación del dolor y paradigmas de estrés, así como diferencias demográficas (Reinhardt et al., 2013).

Aunque lo comentado hasta el momento en este epígrafe dota de sentido a los resultados ambivalentes encontrados en la literatura sobre hiperalgesia e hipoalgesia, cabe destacar también, como se comentó al final del epígrafe anterior, la posible influencia subyacente que los factores cognitivo-emocionales pueden ejercer en el estrés. Uno de estos factores sería la controlabilidad que las personas tienen sobre el agente estresor. En este sentido, se ha observado que la sensibilidad al dolor disminuye en la condición de bajo control (hipoalgesia) y aumenta ligeramente en la condición de alto control (hiperalgesia) (Rothermund et al., 2002). Otro factor sería la activación basal de la persona, ya que un alto nivel de ansiedad durante la inducción del estrés conduce a la calificación de los estímulos como más dolorosos, aunque no existe un consenso al respecto con estudios previos (Crettaz et al., 2013; Hoeger-Bement et al., 2010; Reinhardt et al., 2013). Por otro lado, la evaluación de amenaza que se haga sobre el estresor puede inducir cambios en la respuesta de dolor. Por ejemplo, se ha planteado que, frente a los eventos percibidos como no amenazantes, se producirá preferentemente un aumento de la respuesta nociceptiva (hiperalgesia) y no una respuesta de analgesia inducida por estrés (Butler y Finn, 2009). Sin embargo, hay autores que disienten al respecto y postulan que la hiperalgesia también podría observarse ante situaciones catalogadas por las personas como amenazantes, no cumpliéndose así la respuesta de analgesia inducida por estrés (Crettaz et al., 2013; Geva y Defrin, 2018). La personalidad, como se comentó en el epígrafe anterior, también puede ser un factor que ejerza influencia en la respuesta de dolor ya que puede determinar en parte la percepción que la persona tenga del estresor. Es el caso de

las personas catastrofistas, las cuáles pueden catalogar que un estresor afecta de manera más negativa a sus emociones, pudiendo inducir una respuesta de hiperalgesia (Ahmad y Zakaria, 2015; Lumley et al., 2011).

### ***2.3.4 Alteraciones de la respuesta fisiológica de estrés como consecuencia del estrés crónico***

Una vez han sido descritos los sistemas constituyentes de la respuesta de estrés agudo, a continuación se exponen las alteraciones que surgen en los mismos a consecuencia del estrés sostenido en el tiempo.

#### ***2.3.4.1 Eje simpático adrenomedular***

Respecto a este eje, no existe un consenso en referencia a la existencia o no de una hiperactivación del sistema a nivel basal entre las personas expuestas a estresores de manera crónica, aunque la mayor parte de la literatura tiende a relacionar esta exposición con problemas de hipertensión (Von Känel et al., 2011), así como con enfermedades cardiovasculares por hiperactivación del sistema. En esta línea, algunos autores han propuesto que la liberación permanente de catecolaminas conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca, del gasto cardíaco y de la presión arterial (Grippo et al., 2002; Remus et al., 2015; Spruill, 2010). Sin embargo, de nuevo aquí se puede apreciar una falta de consenso, al existir estudios en los que se han obtenido resultados opuestos con una disminución de la frecuencia cardiaca en personas con estrés crónico (Furlan et al., 2000; Lucini et al., 2005).

A pesar de que los mecanismos que provocan los niveles alterados a nivel basal, así como en respuesta a estresores (activación disminuida medida por medio de la frecuencia cardiaca) (Lovallo et al., 2012; Lowrance et al., 2016), no se conocen exactamente, existen autores que han intentado arrojar luz sobre los mismos. Para ahondar en ello, primero hay que explicitar que, por un lado, el sistema cardiovascular está regulado por sistemas de feedback que

incluyen el nodo sinusal, los barorreceptores (barorreflejos arteriales por ejemplo), quimiorreceptores, diferentes terminaciones sensoriales cardiovasculares y vías neuronales aferentes y eferentes (Olsen et al., 2014). Por otro lado, en esta regulación cardiovascular también se encuentran involucrados controladores centrales como la médula rostral ventrolateral, el núcleo del tracto solitario y el hipotálamo (Fontes et al., 2014). Dichos mecanismos de feedback interactúan en la modulación de las fluctuaciones dinámicas de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (Legramante et al., 2001). En esta línea, algunos autores han observado que, en personas con patologías derivadas de la exposición a estresores crónicos, la sensibilidad de los barorreceptores espontáneos se encuentra reducida (Chung et al., 2008; Furlan et al., 2005; Reyes del Paso et al., 2010; Spaziani et al., 2008), lo que podría contribuir a respuestas cardiovasculares exageradas al estrés (Lipman et al., 2002; Sabharwal, 2014). Del mismo modo, existe una variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, la cual está asociada con problemas de hipertensión (Weber et al., 2010). Por último, es apreciable la presencia de un tono vagal disminuido, el cual está relacionado con un deterioro de la recuperación cardiovascular, hecho representativo de una sobrecarga alostática que puede actuar como un vínculo mediador entre el estrés y la enfermedad cardiovascular (Brosschot et al., 2005; Furlan et al., 2005; Olsen et al., 2014; Reyes del Paso et al., 2011; Weber et al., 2010).

#### *2.3.4.2 Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal*

En el caso del eje HPA, y como se ha observado ya en el eje simpático adrenomedular, también se produce una alteración de los mecanismos de feedback debido a una activación mantenida del sistema de respuesta de estrés. A continuación se describen más en detalle los potenciales mecanismos subyacentes a dicha alteración.

Por un lado, existen estudios cuyos resultados apoyan la hipótesis del hiper cortisolismo tras la exposición mantenida a fuentes de estrés. Según sus autores, la hiperestimulación del

núcleo paraventricular aumentaría el funcionamiento del eje HPA, con un incremento de la respuesta de la corteza adrenal a la ACTH y de la hipófisis al CRF, redundando en una mayor concentración de glucocorticoides a nivel basal. Además, se produciría una inhibición del proceso de feedback negativo, lo que contribuiría al aumento del nivel de glucocorticoides (Edwards et al., 2010; Herman et al., 2008; Sandi, 2001). Este aumento de la actividad basal del eje, provocaría consecuencias en la morfología dendrítica, en la neurogénesis, en la respuesta funcional y en el retorno a la allostasis en la actividad cerebral tras la exposición a los estresores (De Kloet et al., 2005; Joëls et al., 2007). En concreto, la exposición crónica a glucocorticoides desencadena la acción de los receptores mineralocorticoides y glucocorticoides modificando la conexión neuroanatómica del circuito, sobre todo en su integración en el núcleo paraventricular (Herman et al., 2008), lo que produce fenómenos de habituación y facilitación (Herman et al., 2005).

Como ya se ha comentado anteriormente, cabe resaltar también la alteración que se produce en el mecanismo de retroalimentación del eje caracterizada por una disminución en el funcionamiento del mismo ante la presencia repetida de estresores. Las estructuras encargadas de esta función como el hipocampo, la corteza prefrontal medial y el núcleo paraventricular, disminuyen su respuesta reguladora, debido a que el mantenimiento elevado de los niveles de glucocorticoides afecta a sus receptores del hipocampo. Esto redunda, a su vez, en altos niveles de glucocorticoides durante una mayor cantidad de tiempo (hipercortisolismo) (Gupta y Silman, 2004; Joëls, 2008; Stephens y Wand, 2012; Verkuyl et al., 2004).

Por otro lado, otros autores creen, más allá de la hipótesis del hiper cortisolismo, que podría existir la posibilidad de que después de una hipersecreción inicial de cortisol debido a ambientes estresantes crónicos, el eje HPA tendiese a contrarregular su respuesta y, de esta manera, la producción de cortisol podría situarse por debajo de lo normal (hipocortisolismo)

(Edwards et al., 2010; Voellmin et al., 2015). Según estos autores, el organismo intentaría proteger así el funcionamiento metabólico, y lo que es más importante, el cerebro. Una posible explicación biológica podría ser un aumento de la retroalimentación negativa de glucocorticoides con una regulación a la baja de los receptores de CRF, o una liberación disminuida de cortisol por las glándulas suprarrenales (Fries et al., 2005; Woda et al., 2016). Esta opinión vendría respaldada por el hallazgo de que solo los eventos crónicos, y no agudos, se asociarían con una respuesta de cortisol atenuada. Otra posible alternativa contempla que los estados bajos de cortisol también pueden ser el resultado de procesos infecciosos recurrentes a medida que el cuerpo intenta promover una respuesta inmune más potente, algo que el cortisol normalmente impide. Estos menores niveles de cortisol se relacionarían con una mayor actividad proinflamatoria del organismo, lo que redundaría en mayores niveles de dolor informado (Edwards y Guilliams, 2010).

Autores como Hannibal y Bishop defienden que las discrepancias existentes en los distintos niveles de cortisol encontrados se deben a aspectos temporales de la disfunción de cortisol, los cuales dependen de la magnitud y la duración de los estresores. Es decir, defienden que la exposición crónica redundará en hipocortisolismo pero con posibilidad de etapas previas de hipercortisolismo en algunos casos concretos debido a la influencia ejercida por las características del estresor (Hannibal y Bishop, 2014).

Una vez descritas las aproximaciones existentes a nivel basal, cabe destacar las alteraciones existentes en respuesta a la presencia de estresores agudos. A medida que los mecanismos de autorregulación propios del eje HPA, y descritos con anterioridad, se ven alterados, la actividad del eje en respuesta a los estresores agudos y concretos comienza a fallar, lo cual se presenta como una respuesta atenuada ante el estresor, como se ha observado en numerosos estudios (Carpenter et al., 2007; Carpenter et al., 2011; Kraft y Luecken, 2009;

Lovallo et al., 2012; Voellmin et al., 2015). Autores como William y colaboradores sostienen que esta hipoactividad ante estresores agudos se debe a que las personas que han estado expuestas a una gran cantidad de eventos estresantes, y que por tanto han sufrido o sufren estrés crónico, reaccionan en menor medida a nivel emocional antes estos debido a la exposición prolongada mencionada, descartando una posible alteración de la regulación interna del eje HPA (Lovallo et al., 2012). Sin embargo, en sus estudios, los sujetos con estrés crónico no diferían de los controles en la medida de estrés subjetivo, como se ha visto también en estudios como el de Voellmin, por lo que sugieren que las diferencias de reactividad podrían originarse en regiones del cerebro que transmiten el impacto de una reacción psicológica a los sistemas de salida regulados por el hipotálamo y el tronco encefálico (Voellmin et al., 2015). Un candidato para este nivel en el sistema nervioso central sería el giro cingulado anterior y el prosencéfalo basal, incluidos el hipocampo, la amígdala y el núcleo accumbens. Otros autores, señalan otra posible explicación a las diferencias de reactividad comentadas, poniendo de relieve posibles alteraciones genéticas y epigenéticas en la regulación de receptores de glucocorticoides en el hipocampo o en la región del gen receptor de glucocorticoides humano (McGowan et al., 2009; Tyrka et al., 2012; Voellmin et al., 2015).

A pesar de todos estos hallazgos comentados, es importante destacar también que no todos los estudios han encontrado esta hiporreactividad ante estresores agudos en personas que se encuentran bajo condiciones de estrés mantenido, por lo que no existiría un consenso total ante este hecho (Bremner et al., 2003; Heim et al., 2000; Heim y Nemeroff, 2001).

#### *2.3.4.3 Respuesta de estrés crónico y modulación del dolor*

Como se ha comentado en apartados anteriores, la presencia continuada de estresores produce la desregulación de los sistemas de respuesta de estrés, no siendo la modulación del dolor una excepción. Una presencia crónica de altos niveles de glucocorticoides,

específicamente de cortisol, puede conducir a una sensibilidad al dolor aumentada (Hannibal y Bishop, 2014), lo cual se ha demostrado en estudios como el de Vachon-Presseau (Vachon-Presseau et al., 2013). En dicho estudio, se observaron mayores niveles de cortisol en personas con estrés crónico, los cuales se relacionaban con una mayor actividad relacionada con el dolor en el giro hipocampal anterior, lo que a su vez estaba relacionado con mayores niveles de dolor informado. Por otro lado, los autores que defienden la presencia de menores niveles de cortisol argumentan que la función antiinflamatoria deteriorada del cortisol por la alteración en los mecanismos de feedback negativo (hipocortisolismo), junto con la liberación de catecolaminas simpáticas proinflamatorias, puede intensificar y prolongar una respuesta inflamatoria a corto plazo (Flierl et al., 2008; Martínez, 2006; Pongratz y Straub, 2014). Concretamente, la secreción persistente de citoquinas inflamatorias sensibiliza los nociceptores, lo cual se asocia con mayores niveles de dolor. La presencia continuada de mediadores inflamatorios no modulados, así como de dolor (el cual puede funcionar como estresor por sí mismo) y de una respuesta de estrés sostenida en el tiempo puede reforzar y amplificar el ciclo de estrés, inflamación y dolor (Hannibal y Bishop, 2014).

Junto al papel que juegan las alteraciones del eje HPA y del eje simpático adrenomedular, resulta también importante destacar cómo las cogniciones, las conductas y los estados de ánimo, consustanciales a la respuesta sostenida de estrés, pueden influir en la experiencia de dolor. En esta línea, diversos modelos teóricos han destacado el rol central que, en relación con estos elementos, desempeña la atención. Por ejemplo, Van Damme y su equipo de trabajo sugieren la existencia de un sesgo atencional de carácter evolutivo hacia el dolor, que fuerza a dejar de atender a otras metas competitivas debido a la capacidad limitada del sistema atencional (Van Damme et al., 2010). El objetivo de dicho sesgo, según estos autores, sería reducir el dolor, por lo que este estado de hipervigilancia hacia el dolor y hacia los estímulos relacionados (que resultaría igualmente consustancial a los estados de estrés sostenido) podría

extenderse incluso a todos los estímulos potencialmente amenazantes. Paradójicamente, una respuesta de hipervigilancia no favorecería la reducción del dolor, sino que actuaría como potenciador de la nocicepción. Por ejemplo, diversas regiones implicadas en la red atencional anterior y en la red de alerta o vigilancia, y especialmente aquellas más relacionadas con el procesamiento emocional como la ínsula y la amígdala, parecen activarse más en personas catastrofistas durante la estimulación dolorosa. Esta red es posible que ejerza cierto control sobre la actividad de las células ON y OFF ante estímulos amenazantes, por lo que una mayor activación de la misma podría provocar una amplificación del dolor en favor de un proceso de facilitación, signo de la sensibilización central del organismo (Meeus y Nijs, 2007). De este modo, estructuras como el área gris periacueductual, la médula rostroventral, la médula ventromedial y en el tegmento pontino dorsolateral, cobrarían una especial relevancia al caracterizarse por la presencia y/o al participar en la regulación de la actividad de ambas poblaciones de neuronas, siendo a su vez elementos dependientes de la red de alerta (o vigilancia) hacia la percepción de amenaza (Hubbard et al., 2015).

En este contexto, a su vez, el comportamiento del propio individuo también podría ejercer un papel significativo ya que, por ejemplo, las personas en un estado de hipervigilancia hacia el dolor y hacia los estímulos relacionados intentan evitar cualquier situación que pueda incrementar las sensaciones de dolor, lo cual no tendría el resultado a priori esperado. Es así como el modelo de miedo-evitación (Asmundson et al., 1999; Lethem et al., 1983; Vlaeyen et al., 1999; Vlaeyen et al., 1995; Waddell et al., 1993) se ha convertido en un referente básico, al señalar hacia la hipervigilancia y hacia el desuso como factores decisivos de la cronificación, al resaltar de nuevo el papel de las emociones negativas dentro del proceso, y al hacer patente el papel de las cogniciones catastrofistas como elementos de vulnerabilidad psicológica fundamentales (López et al., 2009).

Resumiendo, los distintos mecanismos comentados (eje HPA, eje simpático adreno medular, estructuras del sistema atencional) actuarían en paralelo fomentando un aumento de las sensaciones nociceptivas, lo cual podría favorecer la sensibilización central del organismo. Entre los signos propios de dicha sensibilización central se podría observar la presencia de hiperalgesia, de alodinia, un proceso de sumación temporal alterado, una modificación funcional de las vías inhibitorias descendentes vinculadas a la actividad del área gris periacueductual y de la médula rostral ventral en el tronco encefálico (vinculada a una mayor percepción de dolor por un déficit en la inhibición de las neuronas de amplio espectro en el asta dorsal), y un aumento de las vías facilitadoras descendentes, las cuáles se relacionarían con procesos atencionales, emocionales y motivacionales característicos (Roussel et al., 2013).

A la vez que, de acuerdo con lo comentado hasta el momento, las alteraciones en los sistemas fisiológicos que dan forma a la respuesta de estrés se encuentran vinculadas a la presencia de un fenómeno de activación favorecedor de la transmisión nociceptiva (Hannibal y Bishop, 2014), es esperable que, estén también relacionados con una capacidad alterada para responder a los estresores agudos (Carpenter et al., 2011). Entre las diversas consecuencias derivadas de este hecho, destacaría la incapacidad para activar los mecanismos de analgesia correspondientes de manera adecuada (Crettaz et al., 2013; Nilsen et al., 2006, 2007). La exposición a estresores agudos en las personas con fibromialgia (por otra parte muy frecuentes en esta población) (Bennett et al., 2007; Coppens et al., 2017; Yavne et al., 2018), se vuelve así un factor fundamental para la explicación de los fenómenos de mantenimiento y agravamiento de la sintomatología típica de esta enfermedad, dando pie a una progresión cada vez mayor de los fenómenos de cronificación vinculados al estrés crónico anteriormente descritos.

## 2.4 El TEPT como factor comórbido agravante de los fenómenos de desregulación

Uno de los casos más paradigmáticos de una exposición crónica a eventos estresantes es el estrés postraumático. La comorbilidad existente de este con otras condiciones derivadas del estrés crónico es relevante, como por ejemplo con patologías de dolor crónico como la fibromialgia.

La FM y el TEPT son trastornos que están asociados con un aumento de la percepción del estrés y del estresor, en los que los eventos traumáticos desempeñan posiblemente un papel principal en ambas entidades (Afari et al., 2014). La alta prevalencia de ambos trastornos de manera comórbida (por encima del 50% en algunos estudios) (Buskila y Cohen, 2007; Cohen et al., 2002; Sherman et al., 2000), el solapamiento entre síntomas psicológicos, físicos y anomalías neurobiológicas y autónomas, así como su relación común con una historia previa de exposición a eventos potencialmente traumáticos y estresantes, ha reforzado la tesis de que ambas entidades comparten, en parte, mecanismos fisiopatológicos comunes o similares, es decir, la existencia de un síndrome de respuesta generalizada al estrés subyacente a las múltiples quejas incluyendo los síntomas de TEPT y de FM (Buskila y Cohen, 2007; Chapman et al., 2008; Lyon et al., 2011; McFarlane, 2010).

Por lo expuesto hasta el momento, resultaría interesante considerar si la presencia comórbida de TEPT podría ejercer un papel agravante de las desregulaciones presentes en condiciones de dolor crónico como la fibromialgia (hipocortisolismo o sensibilización central), que han sido repetidamente vistas como una consecuencia de una exposición prolongada a fuentes de estrés. A pesar de ello, en la actualidad no existen estudios diferenciales que permitan comprobar si la existencia de sintomatología relacionada con el TEPT agrava las anomalías neurobiológicas y autónomas encontradas en personas con FM o

si es la mera exposición continuada a fuentes de estrés un riesgo suficiente para debilitar la salud de estas personas (McFarlane, 2010; O'Toole y Catts, 2008; Vedantram et al., 2001). Siguiendo esta línea, en el próximo apartado se desarrollan los aspectos fundamentales de la relación entre el TEPT y el dolor crónico, considerando finalmente su enigmática conexión con la FM.

## 2.5 Fibromialgia y Estrés postraumático

### 2.5.1 Trastorno por estrés postraumático

Para entender el trastorno por estrés postraumático como entidad nosológica, no es necesario remontarse a un tiempo lejano. Es en 1980 cuando éste se recoge por primera vez en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM), tras el auge que esta entidad tuvo a raíz de ciertos conflictos bélicos del siglo XX (López et al., 2009). En la actualidad, la versión 5 del DSM (DSM-5, 2014), los criterios que definen el TEPT son: a) exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, de forma directa o teniendo conocimiento de la misma en personas cercanas; b) experimentar síntomas de intrusión asociados al suceso como recuerdos y sueños angustiosos recurrentes, reacciones disociativas, malestar psicológico intenso y reacciones fisiológicas intensas; c) evitación persistente de estímulos asociados al evento traumático como pensamientos, sentimientos, personas o lugares; d) alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociadas al suceso traumático como por ejemplo incapacidad de recordar un aspecto importante del suceso, creencias o expectativas negativas persistentes sobre uno mismo, los demás o el mundo, estado negativo emocional persistente, entre otros; e) alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso que se manifiesta por ejemplo con arrebatos de furia, hipervigilancia o problemas de concentración; f) la duración de la alteración es superior a un mes; g) la alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas

importantes de funcionamiento como la social y laboral; h) la alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia.

Con una prevalencia del 3,5 % entre los adultos de Estados Unidos y de un 0,5-1% en Europa (DSM-5, 2014), el impacto del TEPT en el funcionamiento de las personas que lo padecen ha sido muy estudiado. Concretamente, se han observado: dificultades en el funcionamiento emocional, como irritabilidad, tristeza, depresión, culpa, vergüenza e ira; conductas crónicas de evitación derivadas del malestar inherente a la hiperactivación y al estrés propio de la re-experimentación que pueden prolongar el trastorno; problemas en el funcionamiento social e interpersonal debido al aislamiento propiciado por la evitación y los síntomas de hiperactivación; consecuencias negativas en la calidad de sueño debido a fenómenos de re-experimentación como pesadillas o hiperactivación, limitando la capacidad para relajar o calmar el cuerpo en pro de un adecuado sueño y descanso (Bosco et al., 2013; Sharp y Harvey, 2001); y por último, problemas físicos como el dolor crónico, el cual es uno de los problemas más frecuentes que se ha encontrado, aunque también se pueden destacar trastornos cardiovasculares, respiratorios, musculoesqueléticos y gastrointestinales (Gupta, 2013).

Respecto a la etiología del TEPT, y cómo también ha quedado reflejado al comienzo de esta introducción para las personas con FM, parece que la presencia de eventos traumáticos juega un papel muy relevante en este aspecto, ya que el TEPT puede derivar de la presencia de situaciones traumáticas de diversa naturaleza como guerras, catástrofes naturales, abuso sexual y físico, etc. (López et al., 2009). Sin embargo, aunque la presencia de eventos traumáticos en la existencia del TEPT es necesaria, no llega a ser suficiente por lo que no hay que obviar el papel que desarrollan ciertas características personales, las cuáles pueden explicar un aumento de la probabilidad de sufrir TEPT (Darnall, 2019; López et al., 2009).

Estas características, entendidas como factores de vulnerabilidad al TEPT, pueden ser psicológicas o biológicas.

Respecto a las variables de carácter psicológico, cabe destacar el neuroticismo, la percepción de vulnerabilidad o fortaleza, la percepción de control sobre el acontecimiento y la creencia de si es o no peligroso. Otra característica importante sería las valoraciones de miedo y daño, como por ejemplo considerar la ansiedad como dañina, propio de la sensibilidad a la ansiedad, constructo que se relaciona con la hipervigilancia, el miedo y las conductas de evitación del dolor (López et al., 2009). Estas características psicológicas y los síntomas propios del TEPT serían, según algunos autores, los posibles responsables de los peores niveles de salud física de los pacientes con TEPT (Hoge et al., 2007). Según estos autores, las características psicológicas afectarían a la percepción de salud que los individuos tienen de sí mismos, considerándose menos sanos que personas con otras patologías, y los síntomas del TEPT implicarían conductas de riesgo para la salud (consumo de tabaco o alcohol, entre otras). Por ejemplo, existen estudios científicos que indican que el nivel de arousal propio del TEPT predice la percepción de sintomatología somática reflejo de una peor salud, otros que es la severidad de la re-experimentación de los síntomas y no la hiperactivación la que explicaría esa percepción, así como aquellos que han mostrado que es la sensibilidad a la ansiedad la variable relevante en estos resultados, debido a que predeciría la evitación emocional y la hipervigilancia de las sensaciones corporales interoceptivas (Zvolensky y Forsyth, 2002).

En referencia a las variables de carácter biológico relevantes en el TEPT, los estudios científicos se han centrado en los cambios de tipo hormonal que se producen en la respuesta de estrés ante un evento o situación traumática. Por ejemplo, como características propias del TEPT, la investigación científica ha señalado la existencia de una hipoactividad del eje HPA

(menores niveles de cortisol en sangre en personas con TEPT de larga duración) y un aumento del eje SAM (hiperactivación noradrenérgica), así como un incremento de las concentraciones de mediadores inflamatorios (López et al., 2009). Estas alteraciones psicofisiológicas, las cuáles se ven afectadas por la recurrente existencia de sintomatología depresiva comórbida (Phillips, 2011; Salomon et al., 2009; Schwerdtfeger y Rosenkaimer, 2011), junto con la aparición de conductas de riesgo como el abuso de sustancias (Wessa y Rohleder, 2007) podrían explicar, en parte, la mayor presencia de enfermedades de tipo físico (autoinmunes, inflamatorias, alergias o asma, entre otras) en pacientes con TEPT, así como de sintomatología física como el dolor.

Respecto a la comorbilidad existente en el TEPT y otros trastornos, ya sean físicos o mentales, cabe destacar para el propósito de esta tesis el papel que en este sentido juega el dolor crónico, y concretamente la FM.

Por un lado, con dolor crónico, la comorbilidad del TEPT se cifra en un 35 % (Ravn et al., 2018; Ruiz-Párraga y López-Martínez, 2014), frente al 3,5% de prevalencia en población general sana (Darnall, 2019). La evidencia científica, así como la evidencia a nivel clínico, han mostrado que la coexistencia de ambas patologías es clara, pudiendo interactuar entre ellas en el curso y resultado de los tratamientos establecidos para cada una de las mismas (López et al., 2009). Es más, las personas que lamentablemente sufren ambos trastornos reportan mayores niveles de malestar emocional, estrés psicológico, discapacidad, kinesifobia e intensidad de dolor en comparación a las personas que solo adolecen de uno de los trastornos (Bosco et al., 2013; Duckworth y Iezzi, 2005; Ravn et al., 2018). En este sentido, existen estudios que confirman que es la sintomatología del TEPT la que se relaciona con un perfil clínico de dolor más severo y no la mera presencia del trauma (Ravn et al., 2018). Esta sintomatología también sería la que, según estos autores, moderaría las

asociaciones presentes, por ejemplo, entre la intensidad de dolor y variables de miedo evitación, discapacidad psicosocial relacionada con el dolor, depresión y ansiedad, no siendo así con la discapacidad de tipo físico (Duckworth y Iezzi, 2005; Ravn et al., 2018; Ruiz-Párraga y López-Martínez, 2014; Sherman et al., 2000).

Por otro lado, y concretamente con la FM, ya quedaron explicitadas en esta introducción las razones para tener en consideración la comorbilidad con esta condición de dolor crónico (por encima del 50% en algunos estudios) (Buskila y Cohen, 2007; Cohen et al., 2002; Sherman et al., 2000), entre las cuales se encontraban tanto el papel que el estrés juega en ambas condiciones como las alteraciones neurobiológicas y autónomas compartidas (Chapman et al., 2008; Lyon et al., 2011; McFarlane, 2010).

Debido a lo comentado hasta ahora, resulta importante intentar dar sentido a cómo el TEPT y el dolor crónico, así como condiciones concretas de este (FM), son capaces de coexistir. Y es que este ha sido un tema que ha suscitado gran interés entre los investigadores, los cuales han tratado de aunar ambos desórdenes por medio de distintos modelos teóricos. Estos no están exentos de posibles problemas que abordar con una mayor presencia de estudios empíricos en el futuro, pero arrojan luz suficiente como para ser capaces de describir coherentemente distintas posibilidades a través de las cuales estas patologías coexisten (López et al., 2009).

### ***2.5.2 Teorías de la interacción entre el TEPT y el dolor crónico***

#### ***2.5.2.1 Teoría del mantenimiento mutuo (Sharp y Harvey, 2001)***

Esta teoría sostiene que existen ciertos elementos del TEPT que hacen perdurar y exacerbar la sintomatología relacionada con el dolor, así como que existen elementos del dolor crónico que mantienen o acrecientan los síntomas del TEPT. Entre los elementos mencionados se encontrarían: (1) los sesgos atencionales, los cuales provocan que los

pacientes presten atención a los estímulos de carácter amenazante y doloroso; (2) la sensibilidad a la ansiedad, haciendo que las personas más vulnerables catastroficen en mayor medida sobre el trauma y el dolor; (3) el dolor como recordatorio del trauma, disparando así la respuesta de activación, la cual a su vez provocaría la evitación de las situaciones susceptibles de provocar dolor; (4) la evitación de estímulos con capacidad de evocar el trauma como del propio dolor; (5) la depresión, el letargo y la fatiga; (6) la ansiedad generalizada, la cual puede exacerbar la percepción de dolor y (7) las demandas de tipo cognitivo causadas por la sintomatología de ambas patologías, las cuales limitarían la utilización de adecuadas estrategias de afrontamiento (Asmundson et al., 2002; Bosco et al., 2013; Brennstuhl et al., 2015; Sharp y Harvey, 2001).

En este modelo también se contempla la posibilidad de que las sensaciones de dolor experimentadas en un problema de dolor crónico puedan tener la capacidad de evocar memorias relacionadas con el trauma del que surgieron (ya que existen eventos traumáticos que causan dolor físico), provocando la aparición de la respuesta de activación fisiológica, síntoma propio del TEPT. Esta activación fomentaría la evitación de actividades que pudieran provocar dolor, lo que redundaría en un descondicionamiento físico, que a su vez podría aumentar la probabilidad de experimentar más dolor. En este bucle, los síntomas de TEPT y dolor crónico interactuarían entre sí provocando malestar, incapacidad funcional, tendencia a catastrofizar y estrategias de evitación posteriores (Bosco et al., 2013).

#### *2.5.2.2 Teoría de la vulnerabilidad compartida* (Asmundson et al., 2002; Asmundson y Hadjistavropolous, 2006).

Esta teoría afirma la existencia de posibles diferencias a nivel individual que predisponen a las personas a desarrollar al mismo tiempo TEPT y dolor crónico. Entre estas variables, las cuales podrían estar determinadas de manera genética, se pueden destacar: la afectividad negativa, la evitación del daño, la sensibilidad a la ansiedad y la baja tolerancia a la

incertidumbre. Como elemento más saliente en la explicación de la comorbilidad de ambos trastornos, los autores destacan el papel de la sensibilidad a la ansiedad, tanto porque la literatura previa avala la relación entre esta variable y la amplificación de la intensidad de la reacción emocional, específicamente de las reacciones de miedo y ansiedad, así como porque es un factor predisponente de los ataques de pánico. Por estos motivos, estos autores mantienen que esta variable también podría ser considerada un factor predisponente tanto del TEPT como del sufrimiento y de la discapacidad funcional relacionada al dolor crónico musculoesquelético (Bosco et al., 2013; Brennstuhl et al., 2015; López et al., 2009).

En el caso del dolor crónico, la sensibilidad a la ansiedad aumentaría el miedo y la evitación de actividades potenciales de provocar dolor, aumentando así la probabilidad de que el dolor perdure a largo plazo. En el caso del TEPT, esta variable podría provocar que el grado de alarma causado por el evento estresante se combinara con la alarma causada por las sensaciones fisiológicas, exacerbando así la reacción emocional y la probabilidad de desarrollar el trastorno. En caso de que el estresor traumático y el evento responsable del dolor fueran el mismo u ocurrieran cercanos en el tiempo, la sensibilidad a la ansiedad amplificaría la respuesta a ambas patologías incrementando la vulnerabilidad para desarrollar ambas condiciones. Igualmente, podría aumentar la ansiedad en personas con TEPT, incrementando su hipervigilancia y disminuyendo los umbrales de percepción estimular nociceptiva.

#### *2.5.2.3 El modelo de la triple vulnerabilidad (Otis et al., 2003).*

Este modelo se sustenta en el modelo de la triple vulnerabilidad del TEPT (Keane y Barlow, 2002), el cual postula que la exposición ante un evento parecido o simbólico de la situación estresante provoca una respuesta de alarma, la cual no tendría capacidad por sí sola de desembocar en TEPT, pero que sumada a la percepción de falta de control ante la propia situación y la respuesta al mismo, puede acabar produciéndolo. Los autores intentan aplicar

este modelo a la explicación del dolor. Por ello, la percepción de falta de control ante el dolor podrían conducir a que este se cronificara. En este proceso, los pacientes que sienten que su dolor es incontrolable así como impredecible podrían desarrollar una percepción de baja autoeficacia, caracterizándose por un afecto negativo significativo, hecho que provocaría que la persona sintiera miedo ante los eventos que pudieran provocar dolor. Ante este miedo, las personas evitarían estas situaciones, lo que retroalimentaría la percepción de incontrolabilidad y la baja autoeficacia. En el caso de personas con una falta de control significativa, una alta sensibilidad a la ansiedad y una predisposición a la labilidad fisiológica, además de la vivencia de un evento tanto traumático como doloroso, podría existir un aumento de la probabilidad de que padecieran ambos trastornos (Otis et al., 2003).

#### *2.5.2.4 El modelo de evitación perpetua (Liedl y Knaevelsrud, 2008)*

Esta propuesta se basa en dos modelos anteriores: uno de ellos es el modelo cognitivo de Ehlers y Clark (Ehlers y Clark, 2000) y el otro el modelo miedo-evitación de Vlaeyen y Linton (Vlaeyen y Linton, 2000).

Su planteamiento básico se fundamenta en la idea central de la existencia, en las personas con TEPT, de un procesamiento cognitivo disfuncional que aumenta la actividad psicológica y física. Las imágenes y los recuerdos pertenecientes al trauma y las intrusiones aumentarían la activación del organismo a través del incremento de la actividad gastrointestinal, la tensión muscular, la tasa cardiaca y la presión arterial. Esta activación aumentada conduciría tanto a cierta evitación estimular como al aumento directo de la sensación de dolor. El incremento de la respuesta de dolor podría reforzar tanto ciertas creencias negativas acerca de este, como el miedo a la posibilidad de que las actividades pudieran causar dolor, lo que provocaría la evitación de movimientos o actividades por parte de la persona ya que piensa que pueden provocarle dolor, manteniendo dichas conductas por refuerzo negativo (Bosco et al., 2013). De esta manera, esta evitación podría aumentar la sensación de dolor.

Existen estudios, como el llevado a cabo en 2007 por Blechert y sus colaboradores, en los que se obtienen resultados que señalan que la hiperactivación propia del TEPT está asociada significativamente con un incremento de la actividad simpática (Blechert et al., 2007). La activación de este eje y su papel en el dolor han sido objeto recurrente de investigaciones científicas. Por ejemplo, en estudios como el de Gockel y colaboradores, se han hallado datos significativos respecto a la relación entre la variabilidad cardiaca y la discapacidad percibida de tipo físico (Gockel et al., 2008). Por su parte, autores como Wall y Melzack ya otorgaron un papel relevante al sistema nervioso autónomo en su modelo para explicar la relación entre el estrés emocional y la percepción de dolor (Wall y Melzack, 1999).

#### *2.5.2.5 Formulaciones psicobiológicas que explican la interacción entre el TEPT y el dolor crónico*

Algunos autores, como Stam, indican que las teorías anteriormente expuestas obvian ciertos aspectos relevantes (Stam, 2007). Un ejemplo de esto sería el hecho de que, en las personas con cierta vulnerabilidad para el desarrollo de TEPT, la exposición al trauma provoque alteraciones en los substratos biológicos. Como consecuencia, se hallaría un funcionamiento anormal de los mecanismos de activación y de traducción del dolor a nivel cerebral. Por ello, las personas vulnerables al TEPT podrían serlo también al dolor crónico, hecho respaldado por estudios que han corroborado que los receptores opioides mu se encuentran implicados en la respuesta de estrés y en la supresión de dolor (McLean et al., 2005).

En estudios como el de Liberzon y colaboradores, se ha encontrado una reducción de los niveles de los receptores comentados anteriormente en el córtex cingulado anterior de personas con diagnóstico de TEPT, en comparación a sujetos sanos y personas con trauma pero sin diagnóstico de TEPT (Liberzon et al., 2007). Asimismo, se ha encontrado un decremento de dichos receptores en la amígdala y un aumento en el córtex orbitofrontal de los

sujetos expuestos a un evento traumático pero sin diagnóstico de TEPT. Según los autores, la mayor densidad de receptores en los grupos sin TEPT es representativa de una regulación adaptativa de la respuesta al trauma, no ocurriendo lo mismo en los grupos con TEPT, cuya regulación insuficiente sería reflejo de la menor densidad encontrada.

Por otro lado, la literatura al respecto sostiene que los pacientes con TEPT cuentan con un sistema nervioso central hipersensitivo, lo que redundaría en la dificultad de habituación ante información reiterativa, en un aumento de la respuesta ante información novedosa y en un aumento de la respuesta de sobresalto, todas ellas características que podrían tener como consecuencia que las personas con TEPT sean más sensibles a la percepción de estímulos de dolor (ya que este es desagradable, novedoso y relevante).

Respecto a la importancia de los procesos psicobiológicos, McLean y colaboradores han planteado un modelo biopsicosocial con el fin de analizar la importancia que tienen las interacciones entre los factores cognitivo-conductuales y los procesos neurobiológicos centrales en la explicación de síndromes de dolor postraumático (McLean et al., 2005). Estos autores se basan en el modelo miedo-evitación, antes comentado, de Vlaeyen y Linton y sus reformulaciones posteriores (Norton y Asmundson, 2003; Vlaeyen y Linton, 2000), incluyendo el papel de la respuesta de estrés en el desarrollo del dolor y del procesamiento emocional posterior a un trauma. Así, según este modelo, el sistema central que controla la respuesta de estrés podría influir tanto en el desarrollo del TEPT como en el desarrollo de síndromes de dolor crónico, como la fibromialgia o el dolor cervical. Debido al trauma, se originaría una desregulación del sistema de respuesta de estrés, el cual, al interaccionar con factores cognitivo-conductuales como la evitación, llevarían a cabo una modulación de la actividad de los sistemas neurobiológicos, los cuales se relacionan con el procesamiento del dolor y del estrés. Este proceso podría dar lugar a la cronificación del dolor y a las

alteraciones emocionales postraumáticas. En concreto, la respuesta aguda de estrés (moldeada por experiencias traumáticas previas como por factores genéticos), las consecuencias de tipo emocional y físico del trauma y la respuesta emocional al trauma interaccionan entre sí provocando cambios en las vías centrales de procesamiento, incluidas las relacionadas con el dolor, las cuales son muy sensibles a la modulación producida por factores cognitivos y emocionales (López et al., 2009). Este proceso redundaría en una amplificación de los inputs nociceptivos, lo que a su vez interaccionaría con factores conductuales que se producen tras el trauma y que aumentarían aún más las señales nociceptivas, creando un bucle de sintomatología que se mantendría en el tiempo.

Estos autores ponen de manifiesto diversas evidencias empíricas que sustentan la influencia de la respuesta de estrés en el desarrollo del dolor crónico, así como las secuelas derivadas de distintos eventos traumáticos. Por ejemplo, la fibromialgia (condición de dolor crónico) y el TEPT comparten rasgos epidemiológicos y clínicos, y además suelen ser desencadenados por eventos traumáticos de múltiple naturaleza. Además, en la fibromialgia también existe una desregulación de la respuesta de estrés, la cual es capaz de influir en la modulación del dolor por medios de distintos factores como conductuales, emocionales o neurobiológicos (López et al., 2009).

Uno de los mecanismos biológicos postulado en la posible explicación de cómo el estrés influye en el procesamiento del dolor en personas que han vivenciado eventos traumáticos es la existencia de alteraciones a nivel pre-frontal, como ya se comentó con anterioridad. No obstante, existen otros elementos que pueden dar explicación a la influencia del estrés en el dolor, como por ejemplo los receptores de glucocorticoïdes en la espina dorsal, la variabilidad en los niveles de cortisol y la segregación de citoquinas (Hannibal y Bishop, 2014; Pongratz y Straub, 2014).

Ante todo lo expuesto anteriormente, cabe concluir que existen datos para considerar una posible comorbilidad entre TEPT y dolor crónico. Las teorías comentadas y los datos científicos existentes señalan que ambas patologías están unidas por medio de factores conductuales, cognitivos, afectivos y fisiológicos que se encuentran en la base de ambos desórdenes. Esta unión o relación sería bidireccional, es decir, tanto el desarrollo del TEPT y su sintomatología propia (hiperactivación, intolerancia al estrés y atención selectiva estimular) podrían aumentar la percepción de dolor, como que el dolor podría actuar como estímulo traumático ante el cual se pudiera desarrollar TEPT. Esto explicaría la mayor discapacidad y sintomatología sufrida por aquellos pacientes que padecen ambas patologías como ya se ha mencionado con anterioridad (López et al., 2009; McFarlane, 2010).

### ***2.5.3 Trastorno por estrés postraumático y fibromialgia***

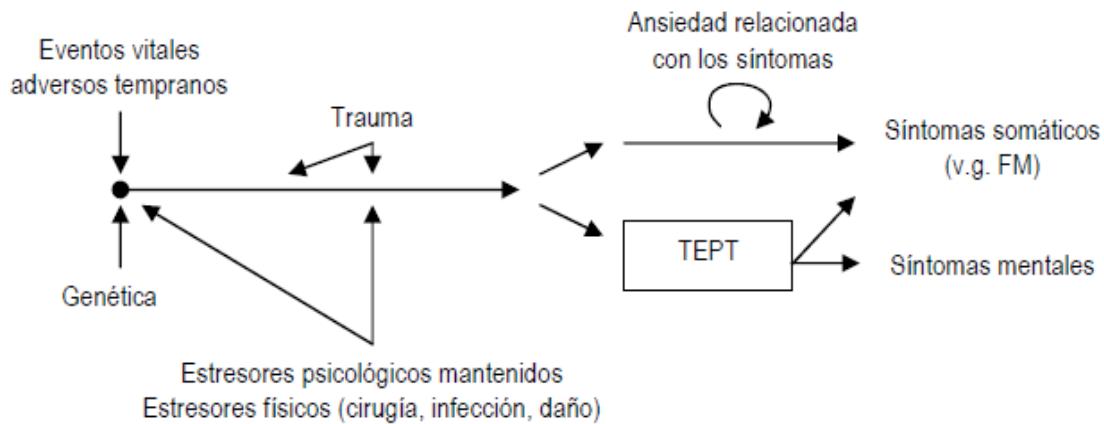
Como ya se ha comentado anteriormente, existe evidencia de una alta comorbilidad de trastorno por estrés postraumático en pacientes con dolor crónico. Un ejemplo representativo de dolor crónico, el cual ya ha sido tratado en profundidad al comienzo de esta introducción, sería la fibromialgia. Concretamente, en los pacientes con FM, los porcentajes serían más elevados que los encontrados en dolor crónico en general, pudiendo situarlos hasta en el 56 y el 57% (Arguelles et al., 2006; Roy-Byrne et al., 2004).

En ambas patologías, se puede identificar la presencia de eventos traumáticos tempranos, además de una exposición prolongada a estresores. Respecto a la fisiopatología, en ambas condiciones se produce un patrón similar de anomalías autónomas, es decir, una mayor frecuencia cardíaca en reposo y una mayor responsividad al recuerdo de traumas, frente a aumentos significativamente menores en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial durante el estrés. Además, no se observan disminuciones significativas durante la recuperación tras la

exposición a factores estresantes no relacionados con el trauma (Buskila y Cohen, 2007; Chapman et al., 2008; Lyon et al., 2011; McFarlane, 2010).

La existencia de anomalías en el eje simpático adrenomedular se ha atribuido a un efecto a largo plazo de la exposición crónica al estrés, además de verse afectada frecuentemente por la presencia de sintomatología depresiva, ocupando ambas circunstancias un lugar preeminente en el TEPT. Como consecuencia, la presencia de trastorno por estrés postraumático comórbido podría contribuir significativamente a las anomalías generalmente observadas en el eje simpático adrenomedular de pacientes con FM.

Algunos trabajos han llegado a identificar, en esta comorbilidad, un papel mediador del TEPT en la relación entre eventos traumáticos (abuso sexual) y desarrollo de FM (Ciccone et al., 2005). De entre los distintos modelos existentes, el modelo propuesto por Mayer es el que más claramente explicita la transición desde la experiencia del trauma hasta el desarrollo de FM teniendo en cuenta la influencia del TEPT, y además el que en mayor medida facilita la integración de los mecanismos de desregulación del dolor. Dicho modelo integra como elementos de vulnerabilidad tanto la posible existencia de una base estructural genética como la propia exposición al trauma, y plantea la aparición de los síntomas somáticos como el resultado de la influencia de ambos elementos en la desregulación del funcionamiento del sistema de respuesta de estrés (Mayer, 2007). Desde este modelo, existirían dos vías básicas para el desarrollo de la FM y de otros síndromes funcionales: (1) una vía directa y (2) una vía indirecta en la que el TEPT jugaría un papel mediador. Tanto los pacientes que hubieran desarrollado FM por la vía directa (sin TEPT) como por la vía indirecta (comorbilidad de TEPT y FM), manifestarían síntomas de hiperalgesia y una alteración de la respuesta al estrés, incluida, según se desprende de la lógica general del modelo, la respuesta de analgesia endógena (ver figura 2.4).



**Figura 2.4.** Adaptación del modelo de Mayer en el que se muestran los efectos de los factores genéticos y de los estresores a lo largo del tiempo en el desarrollo de manifestaciones somáticas y psicológicas del estrés (Mayer, 2007)

Atendiendo a la vía directa, ya se hizo explícito cómo la exposición prolongada a las fuentes de estrés, con influencia de procesos de perseveración cognitiva, y la ausencia de períodos de recuperación podría provocar una sobrecarga alostática del sistema de respuesta de estrés, lo cual tendría como consecuencias las distintas alteraciones descritas en los sistemas y subsistemas del organismo en personas con FM.

Respecto a la vía indirecta, la coexistencia de ambos trastornos estaría mantenida por alguna de las posibles teorías mencionadas en el apartado anterior. Cómo ya se comentó en este apartado, sería la presencia de la sintomatología asociada al TEPT, más que la propia presencia del trauma, la que estaría provocando peores niveles de calidad de vida en las personas con dolor crónico, en este caso con FM, llegando a considerar al TEPT como un agente mediador entre la presencia de eventos traumáticos y el desarrollo de la FM. Variables

relevantes en esta sintomatología como pueden ser la hiperactivación, la evitación conductual, la sensibilidad a la ansiedad o el catastrofismo ya fueron nombradas como posibles mecanismos perpetuadores en el modelo etiológico explicativo de la FM.



# **3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**



### **3.1 Objetivo general de la Tesis Doctoral**

Analizar de forma comparativa la respuesta de estrés de un grupo de pacientes con fibromialgia, con y sin TEPT comórbido, y de un grupo de control formado por mujeres sanas, atendiendo a la actividad del eje simpático-adrenal y a la modulación del dolor bajo una situación de estrés inducido experimentalmente.

### **3.2 Estudio Uno: Cardiovascular Responses of Women with Fibromyalgia to a Laboratory Stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter?**

#### ***3.2.1 Objetivo***

Comparar la respuesta cardiovascular ante un estresor inducido en laboratorio de dos grupos de mujeres diagnosticadas de fibromialgia, uno de ellos con trastorno por estrés postraumático comórbido, con la de un grupo de controles sanos, para detectar la posible existencia de diferencias vinculadas a la comorbilidad.

#### ***3.2.2 Hipótesis***

- 1) Ambos grupos con fibromialgia mostrarán una respuesta cardiovascular hipoactiva ante la tarea estresante en comparación con la del grupo de control.
- 2) Ambos grupos con fibromialgia mostrarán un enlentecimiento del periodo de recuperación cardiovascular en comparación con el del grupo de control.
- 3) La presencia de TEPT comórbido estará vinculada con una respuesta cardiovascular aún más debilitada ante la tarea estresante.
- 4) La sintomatología depresiva potenciará las posibles anomalías cardiovasculares del grupo con TEPT.

### **3.3 Estudio Dos: Blunted Pain Modulation Response to Induced Stress in Women with Fibromyalgia with and without Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity: New Evidence of Hypo-reactivity to Stress in Fibromyalgia?**

#### ***3.3.1 Objetivo***

Analizar de manera comparativa la modulación del dolor ante una tarea estresante entre pacientes con fibromialgia, con y sin TEPT comórbido, y personas sanas, examinando a su vez el papel de la reactividad cardiovascular.

#### ***3.3.2 Hipótesis***

- 1) Las pacientes de los grupos con fibromialgia mostrarán una respuesta hiperalgésica en comparación con las personas sanas del grupo de control ante la tarea estresante.
- 2) La respuesta hiperalgésica de las personas de los grupos con fibromialgia se explicará en parte por una hipoactividad cardiovascular ante la tarea estresante.

### **3.4 Estudio Tres: Stress-Recovery State in Fibromyalgia Patients and Healthy People. Relationship with the Cardiovascular Response to Stress in Laboratory Conditions**

#### ***3.4.1 Objetivo***

Examinar las posibles diferencias existentes en la relación entre el estrés y los procesos de recuperación y la respuesta cardiovascular, ante un estresor inducido en laboratorio, en una muestra de pacientes con fibromialgia y un grupo de control de participantes sanas.

### **3.4.2 Hipótesis**

- 1) El grupo de personas con fibromialgia tendrá un mayor número de fuentes de estrés que las personas sanas del grupo de control.
- 2) El grupo de personas con fibromialgia tendrá un menor número de fuentes de recuperación en comparación a las personas sanas del grupo de control.
- 3) La presencia de fuentes de estrés y de recuperación se relacionará con la respuesta cardiovascular ante el estresor en el grupo de control, no siendo así para el grupo de personas con fibromialgia.

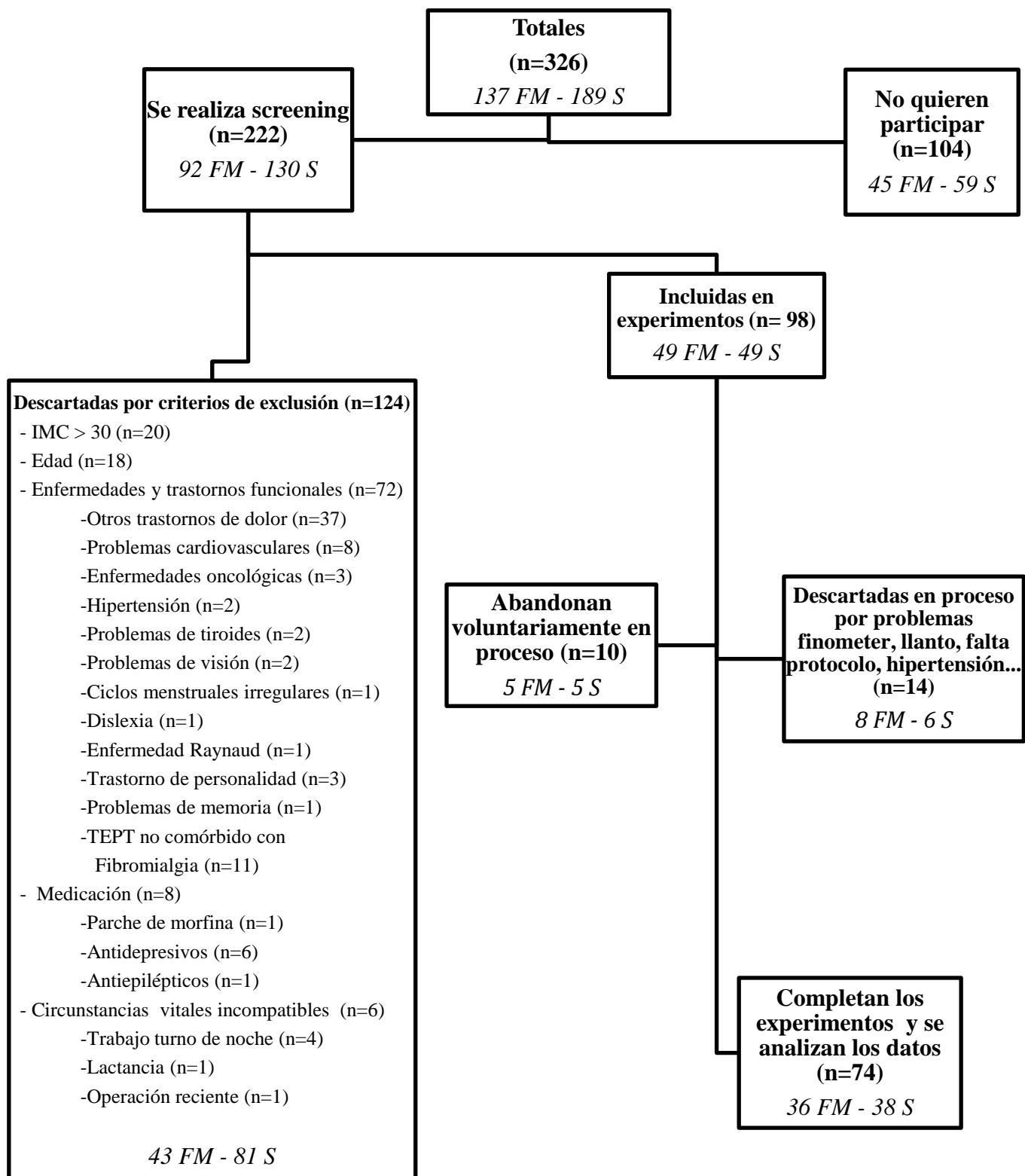


# **4. METODOLOGÍA GENERAL**



## 4.1 Participantes

Un total de 326 potenciales participantes fueron inicialmente consideradas de cara al reclutamiento de la muestra. De estas, ciento treinta y siete con diagnóstico de FM fueron contactadas por el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón y la Asociación de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica de Madrid (AFINSYFACRO). Las ciento ochenta y nueve participantes restantes eran personas sanas sin patología de dolor, y fueron reclutadas a través de estudiantes de la Universidad Rey Juan Carlos (Madrid, España), gracias a anuncios colocados en terminales electrónicos, explicaciones hechas en clase y anuncios en la prensa local. De las 326 potenciales participantes, 222 (92 FM y 130 controles) aceptaron participar en el estudio y completaron el instrumento inicial de selección. De estas, fueron descartadas ciento veinticuatro por motivos como la presencia de otros trastornos de dolor (epicondilitis, hernia de disco o similar), problemas cardiovaseulares, uso de parches de fentanilo, altas dosis de antidepresivos tricíclicos o presencia de trastornos psicológicos. De los 98 sujetos (49 FM y 49 controles) que cumplieron los criterios de inclusión, 10 abandonaron el estudio voluntariamente mientras estaban en progreso, ocho fueron excluidos por no cumplir los requisitos de preparación para la sesión experimental y seis fueron excluidos por problemas técnicos que ocurrieron durante los experimentos, o debido a un problema clave de presión arterial (presión arterial en reposo superior a 140/90 mmHg). La muestra final estuvo compuesta de treinta y seis participantes diagnosticadas de FM (18 con un diagnóstico de TEPT comórbido – FM+TEPT - y 18 sin TEPT – FM-TEPT-) y de 38 mujeres sanas, completando todas ellas este estudio cuasi-experimental. Todo este proceso se puede observar más detalladamente en el diagrama de flujo que se presenta en la figura 4.1.



**Figura 4.1.** Diagrama de flujo del proceso de muestreo

El diagnóstico de FM fue realizado por el reumatólogo respectivo de cada paciente de acuerdo con el criterio del Colegio Americano de Reumatología (Wolfe et al., 1990). Por su parte, la presencia comórbida de TEPT (tanto para las participantes con FM, como para el grupo control de sanas como criterio de exclusión) fue determinada por un psicólogo experimentado aplicando los criterios diagnósticos definidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Revisión de la Cuarta Edición - DSM-IV-TR (DSM-IV-TR, 2001). El tamaño muestral fue lo suficientemente grande para llevar a cabo los análisis pertinentes en cada uno de los estudios manteniendo unos niveles apropiados de tamaño del efecto y de potencia de contraste siguiendo las pautas de Cohen para tamaños del efecto pequeños, medios y grandes (Cohen, 1992).

Los criterios de inclusión para los tres grupos fueron: tener una edad entre 25 y 65 años; no tener problemas de visión, o al menos, tenerlos corregidos; y poseer la capacidad de leer y escribir en español con una equivalencia al nivel 8 del grado de inglés. Además, las participantes fueron incluidas si tenían ciclos menstruales regulares y no usaban anticonceptivos hormonales. Concretamente, las mujeres posmenopáusicas se incluyeron si no habían tenido ciclo menstrual durante el año anterior y no estaban tomando medicamentos con suplementos hormonales. Los criterios generales de exclusión fueron: poseer un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 (aumento del riesgo de trastorno cardiovascular); tener algún trastorno médico y funcional destacable (aparte de la FM y/o el TEPT en la muestra con FM); estar tomando en la actualidad medicación psicoactiva (excepto bajas dosis de benzodiacepinas – 10 mg de diazepam al día o equivalente – y antidepresivos tricíclicos – 50 mg de amitriptilina al día equivalente –) con el fin de reducir la posibilidad de efectos potenciales sobre la presión arterial, la frecuencia cardiaca y los umbrales de dolor; y tener circunstancias vitales incompatibles tales como trabajar en turno de noche, estar en periodo de lactancia o haber sufrido una cirugía recientemente. Un criterio específico de exclusión para

el grupo con FM fue la presencia de otros trastornos de dolor previos al diagnóstico de la fibromialgia. Las participantes fueron también excluidas del grupo de controles sanos si habían tenido una historia de dolor crónico o si padecían algún tipo de dolor en el momento del estudio.

La media de edad de la submuestra de personas con FM fue de 53.81 años (S.D.=8.23), y el tiempo medio desde la aparición de los primeros síntomas de dolor fue de 18.81 años (S.D.=13.47). La media de la intensidad de dolor presente fue de 6.45 (S.D.=8.23) en una escala cuyo rango oscilaba entre 0 (nada de dolor) y 10 (el peor dolor posible). En función de la ausencia/presencia comórbida del TEPT en la submuestra de personas con FM, la media de edad de los grupos FM-TEPT/FM+TEPT fue 57.06/50.56 (S.D.=6.23./8.51) y el tiempo medio desde la aparición de los primeros síntomas de dolor fue 18.87/18.39 años (S.D.=15.00/12.05). La media de la intensidad de dolor fue de 6.46 y 6.45 respectivamente (S.D.=1.04/1.09). La media de edad de la submuestra de controles sanos fue de 48.66 años (S.D.=8.42).

Todas las participantes firmaron el consentimiento informado para los procedimientos del estudio, los cuales habían sido aprobados por el Comité de Revisión de la Universidad Rey Juan Carlos con garantías adicionales para poder usar el engaño durante la manipulación de estrés. Las participantes fueron reclutadas y completaron el procedimiento de laboratorio entre 2013 y 2017.

## 4.2 Variables e instrumentos

Para acometer adecuadamente cada uno de los tres estudios que integran la tesis, se utilizaron diversos instrumentos, algunos compartidos y otros específicos para cada uno de ellos. En la tabla 4.1 se presenta una síntesis de las variables evaluadas e instrumentos medidos en cada caso.

**Tabla 4.1.** Variables e instrumentos utilizados en cada estudio

<b>Variable</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Estudio 1</b>	<b>Estudio 2</b>	<b>Estudio 3</b>
Gravedad negligencia y abuso infantil	Cuestionario de Trauma Infantil (Bernstein y Fink, 1998)	SI	SI	SI
Presencia de experiencias traumáticas	Listado de Experiencias Traumáticas (Nijenhuis, Van der Hart y Kruger, 2002)	SI	SI	SI
Problemas y satisfacciones cotidianas	Escala de Contrariedades y Satisfacciones (De Longis, Folkman y Lazarus, 1988)	SI	SI	SI
Cambios vitales e impacto	Encuesta de experiencias vitales (Sarason, Johnson y Siegel, 1978)	SI	SI	SI
Sintomatología depresiva	Inventario de Depresión de Beck (Beck, Steer y Brown, 1996)	SI	SI	
Catastrofismo al dolor	Escala de Catastrofismo al Dolor (Sullivan, Bishop y Pivick, 1995)		SI	
Intensidad de dolor	Cuestionario Breve de Dolor (Cleeland y Ryan, 1994)	SI	SI	SI
Deseabilidad social	Escala de Deseabilidad Social (Crowne y Marlowe, 1960)	SI	SI	SI
Balance estrés-recuperación	Cuestionario Recuperación-Estrés (Kallus, 1995)			SI
Tristeza, ansiedad e ira	VAS afectivas (Aitken, 1969)	SI		SI
Índice masa corporal	IMC (OMS, 2004)	SI	SI	SI
Creencias autoeficacia	Escala tipo Likert (Gortner, Rankin y Wolfe, 1988)	SI		SI
Expectativas de estrés	Escala tipo Likert (Gortner, Rankin y Wolfe, 1988)	SI		SI
Presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca	Finometer (Finapres Medical Systems BV)	SI	SI	SI
Ansiedad estado	State-Trait Anxiety Inventory (Spielberg, Gorsuch y Lushene, 1970)		SI	
Nivel de estrés	VAS estrés percibido (Aitken, 1969)		SI	
Umbrales de dolor y tolerancia	Algómetro electrónico (Somedic ©)		SI	

## 4.3 Procedimiento

El procedimiento diseñado para este proyecto se basa en protocolos experimentales previamente aplicados por otros autores con el fin de analizar la relación entre el estrés experimental, la percepción del dolor y la respuesta cardiovascular (al'Absi et al., 2000; Cathcart et al., 2008; Mechlin et al., 2005), prestando especial atención a modificaciones que aseguren el mantenimiento de la respuesta de estrés mientras se miden los umbrales de dolor. De manera específica, se trata de un diseño cuasi-experimental transversal con grupo control en el cual se realizan medidas cuantitativas de laboratorio en distintos momentos temporales con el fin de poder observar la modificación de ciertas variables tras la manipulación experimental de otras por parte de los experimentadores, controlando a su vez la posible influencia de variables extrañas. Este tipo de diseño ha permitido llevar a cabo medidas cardiovasculares y medidas de dolor antes y después de una tarea estresante mientras ciertas variables como la edad eran controladas con el fin de poder comparar las respuestas de los grupos de personas con fibromialgia con el grupo control de personas sanas.

El proyecto se desarrolló a lo largo de dos sesiones experimentales, a la que se añadió un contacto telefónico previo. Concretamente, las participantes fueron contactadas de forma directa por los responsables de las asociaciones comentadas anteriormente y por alumnos de la Universidad Rey Juan Carlos. Cuando las posibles participantes accedieron a formar parte de la investigación, fueron contactadas telefónicamente por el equipo de investigación. En este contacto previo se explicó el propósito de la investigación, así como el diseño general de la misma y se realizó un pre-filtrado de las posibles participantes aptas para el estudio por medio de los criterios de inclusión/exclusión. Una vez la participante era incluida en el estudio, se la citaba para la primera sesión experimental. En dicha sesión se entregaba el consentimiento informado y un protocolo de cuestionarios para que la participante lo llenara. Una vez finalizada esta, se citaba a la paciente para la segunda sesión experimental.

Cabe resaltar que los experimentadores contactaban telefónicamente con las participantes, días antes de las sesiones experimentales, con el fin de recordar la cita así como para explicarles instrucciones básicas que tenían que llevar a cabo.

Con el fin de proporcionar una adecuada comprensión de la estructura del proyecto, conviene especificar que la primera sesión experimental se corresponde con los estudios uno y tres de la presente tesis y la segunda sesión experimental con el estudio dos.

## **4.4 Análisis de datos**

Con el fin de analizar de forma comparativa la respuesta de estrés entre los grupos a lo largo del tiempo, tanto a nivel cardiovascular como a nivel nociceptivo, se emplearon procedimientos de análisis de datos capaces de abordar la comparación a un nivel inter e intragrupal. Concretamente, el uso de variables cuantitativas, la existencia de varios grupos y la temporalidad en la medición de las variables ha dirigido hacia la aplicación de análisis como la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon o el test de Kruskal-Wallis cuando la distribución de las variables evaluadas no se ajustaban a los criterios paramétricos, al uso del análisis de varianza de medidas repetidas cuando el interés fundamental residía en comparar la existencia de diferencias en el cambio entre grupos, o al empleo de modelos multinivel cuando el principal foco de interés estaba en comparar la evolución temporal de las variables examinadas, entre otros. También cabe destacar el análisis de efectos de moderación mediante el uso de la herramienta PROCESS (Hayes, 2017), la cual se incluye como parte del Software Estadístico SPSS 22, utilizado para el análisis de todos los datos de la presente tesis.



# ESTUDIO UNO

## **CARDIOVASCULAR RESPONSES OF WOMEN WITH FIBROMYALGIA TO A LABORATORY STRESSOR: DOES POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER COMORBIDITY MATTER?**

Published in: González, J.L., Alonso, M., Matías, B., Carretero, I., Nieto-Bona, M.P. & López-López, A. (2019). Cardiovascular Responses of Women with Fibromyalgia to a Laboratory Stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter? *Pain Medicine*, 20(5), 988-999.

<https://doi.org/10.1093/pn/pny210>

**Índice de impacto JCR:** 2.764



## **5. Estudio Uno: Cardiovascular Responses of Women with Fibromyalgia to a Laboratory Stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter?**

### **5.1 Abstract**

**Objectives:** This study compared the cardiovascular responses to a laboratory trauma-unrelated stressor of two groups of women diagnosed with fibromyalgia (FM), one of them with comorbid post-traumatic stress disorder (PTSD), with a group of healthy controls in order to detect the possible existence of differences linked to comorbidity.

**Design:** case-controls.

**Methods:** Eighteen women diagnosed with FM and comorbid PTSD, 18 women diagnosed with FM and no PTSD, and 38 healthy women were exposed to an arithmetic task with harassment while blood pressure and heart rate were measured during task exposure and recovery.

**Results:** Although heart rate response evidenced a general blunted reactivity for both groups of FM patients, only those with comorbid PTSD presented lower levels of reactivity in terms of their systolic blood pressure response. In addition, systolic blood pressure response was sensitive to the presence of depression in both groups of FM patients and controls. Finally, although both groups of FM patients showed significantly slower rates of recovery, their final recovery state was not worse after twelve minutes of recording.

**Conclusions:** Results of this study point to comorbid PTSD as a significant contributor to the blunted cardiovascular reactivity observed in FM patients, which may be dependent to a great extent on depressive symptomatology. As some degree of cardiovascular response to

stress is functional in that it mobilizes energy and triggers the necessary compensatory mechanisms to manage stressors, this study supports the well-recognized clinical strategies of detection and treatment of PTSD and concomitant depression in the management of FM.

**Keywords:** fibromyalgia; posttraumatic stress disorder; sympathetic nervous system; blood pressure; stress

## 5.2 Introduction

Fibromyalgia (FM) has been considered to be a stress-related disorder associated with abnormal functioning in both the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal medullary axes, observed both under basal conditions and in response to stressors (1, 2). With reference to the sympathetic-adrenal-medullary axis, basal sympathetic predominance (1, 3) and hypoactive autonomic nervous system responsiveness under stressors (1, 4, 5) have been reported.

Posttraumatic stress disorder (PTSD), a mental health disorder that may develop after exposure to exceptionally threatening or horrifying events, is frequently comorbid with FM, considerably above 50% in some studies (6–8). It produces a similar pattern of autonomic abnormalities to that of FM, namely increased resting heart rate and enhanced responsiveness to trauma reminders, but significantly lower increases in heart rate and blood pressure during stress, and no significant decreases during recovery to trauma-unrelated stressors (9–11).

The existence of abnormalities in the sympathetic-adrenal-medullary axis have been attributed to a long-term effect of chronic exposure to stress (12) and is also known to be frequently affected by depressive symptomatology (13 - 15), both circumstances being prominent in PTSD (16, 17). As a consequence, comorbid PTSD could significantly contribute to the sympathetic-adrenal-medullary anomalies usually observed in FM patients.

However, in spite of its relevance, the functioning of FM patients' autonomic system has not been previously examined while controlling for the presence of comorbid PTSD. Recently, PTSD and depression have been shown to mediate the relationship between early trauma and pain severity (18). In addition, stress has been shown to exacerbate pain in the everyday lives of women with fibromyalgia (19). Consequently, it seems of particular importance to shed light on the possible contributions of PTSD and depression to the efficiency of the stress response in patients with FM.

In addition to the high rate of comorbidity between FM and PTSD, studies in general have found that women have a two or three times higher risk of developing FM or PTSD compared to men (20–23). Diverse psychosocial and biological factors are involved in explaining this difference, some of which (e.g. hormone related) are believed to play a sex-specific role in stress response (24, 25). As a consequence, while waiting for future studies to analyze sex differences in the cardiovascular stress response linked to comorbidity, the present study focuses exclusively on female patients. In this way, homogeneous results, albeit generalizable exclusively to women (who have the highest prevalence), are ensured.

Thus, by comparing a sample of female FM+PTSD and FM-PTSD patients with a control group of healthy participants, this study examined the difference in their cardiovascular responses (reactivity and recovery) to a laboratory-induced trauma-unrelated stressor.

## **5.3 Methods**

### ***5.3.1 Participants***

Eighteen women diagnosed with FM and comorbid PTSD, 18 women with FM without comorbid PTSD, and 38 healthy women completed the experimental procedure. Inclusion criteria for the three groups were: between 25 and 65 years of age, normal or corrected-to-

normal vision, and the ability to read and write in Spanish to eighth-grade equivalent level. General exclusion criteria were: Body Mass Index higher than 30 (increased risk of cardiovascular disease), significant acute or chronic medical or psychiatric disorders (aside from FM and/or PTSD in the FM sample), current regimens of psychoactive medication (except low-dose benzodiazepines –10mg of diazepam per day or equivalent– and tricyclic antidepressants –50mg of amitriptyline per day or equivalent) to reduce the risk of potential effects on arterial blood pressure and heart rate (26–28), and incompatible vital circumstances such as night working, lactation or recent surgery. An additional specific exclusion criterion for patients with FM was the presence of other pain disorders previous to FM diagnosis. Participants were also excluded from the healthy control group when a self-reported history of chronic pain was presented, or pain was reported at the time of the study. FM diagnosis was made by the patients' referring rheumatologist according to the American College of Rheumatology criteria (29). A trained psychologist determined the comorbid presence of PTSD (both for FM participants, and as an exclusion criterion for healthy controls) by applying the diagnostic criteria defined in the DSM-IV-TR (30). The sample size was enough to detect, in hierarchical linear models, a medium effect size ( $\delta=0.5$ ) with a target power of 0.70, and a large effect size ( $\delta=0.8$ ) with a target power of 0.96, following Cohen's guidelines for small, medium and large effects (31).

Twenty-six potential participants were excluded from the group of healthy controls on the grounds of a self-reported history of chronic pain (epicondylitis, disc herniation or similar). One potential patient was excluded from the FM-PTSD group as a consequence of using fentanyl patches, and two potential FM-PTSD participants were rejected due to high doses of tricyclic antidepressants. The mean ages of FM-PTSD and FM+PTSD participants were 57.06 (SD=6.23) and 50.56 (SD=8.51) respectively, and times since first pain symptoms were 18.87 (SD=15.00) and 18.39 (SD=12.05) years. Pain intensity means were 6.46 (SD=1.04) and 6.45

(SD=1.09) for FM-PTSD and FM+PTSD respectively, on a scale of 0 (“no pain”) to 10 (“pain as bad as you can imagine”). The mean age of the healthy controls subsample was 48.66 years (SD=8.42). Table 5.1 presents the distributions of other sociodemographic characteristics of the sample. Women diagnosed with fibromyalgia were recruited from the Association of Patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome of the Community of Madrid (AFINSYFACRO) and from the pain management unit at Hospital Foundation of Alcorcón. Healthy controls were recruited among the parents of the students at the King Juan Carlos University.

The study was approved by the Rey Juan Carlos University Review Board. All participants provided signed informed consent for study with additional protection against the use of deception during stress manipulation.

**Table 5.1.** Descriptive statistics for the sociodemographic variables of groups in the study

	Fibromyalgia								Controls			
	+PTSD				-PTSD							
	Mean	SD	n	%	Mean	SD	n	%	Mean	SD	n	%
Age	50.56	8.51	18		57.06	6.23	18		48.66	8.42	38	
Number of siblings	1.76	0.83	18		2.05	0.72	18		2.05	0.88	38	
Age at onset of pain symptoms	32.17	13.31	18		39.12	13.71	18		—	—	—	
Time since onset of pain symptoms	18.39	12.05	18		18.87	15.00	18		—	—	—	
Pain intensity	6.45	1.09	18		6.48	0.97	18		—	—	—	
Marital status												
Married			14	77.8			12	66.70			32	84.20
Single			1	5.60			1	5.60			1	2.60
Widowed			1	5.60			0	0.00			0	0.00
Divorced/separated			2	11.10			5	27.80			4	10.50
Level of education												
Primary education			2	11.10			8	44.40			4	11.1
Lower secondary education			5	27.80			4	22.20			15	41.70
Upper secondary education			6	33.30			4	22.20			8	22.20
Tertiary (higher) education			5	27.80			2	11.10			9	25.0

Note: +PTSD = comorbid post-traumatic stress disorder; -PTSD = non-comorbid post-traumatic stress disorder.

### **5.3.2 Questionnaire measures**

Pain intensity was measured by means of the severity scale of the Brief Pain Inventory (32), which involves computing the mean of four 0 (“no pain”) to 10 (“pain as bad as you can imagine”) numerical rating scales for current pain and pain at its worst, least, and average during the past week.

The Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II) (33) was used to assess the severity of participants' depressive symptoms.

With the purpose of establishing a complete picture of the participants' past and present stress experience, the following set of instruments was used. First, severity of childhood abuse and neglect was evaluated with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (34). Second, total presence of potentially traumatizing experiences and their severity were assessed by means of the Traumatic Experiences Checklist (TEC) (35). Third, daily hassles and daily uplifts were measured with the Hassles and Uplifts Scale (HSUP) (36). Finally, the occurrence of significant life changes (frequency) and their negative and their positive impacts on the participants were evaluated using the Life Experiences Survey (LES) (37).

Participants were asked to rate their level of arousal during the laboratory session using three unipolar visual analogue scales (VAS) for sadness, anxiety and anger, with two anchors labeled as “no sadness/anxiety/anger” and “severe sadness/anxiety/anger. The validity of VAS for measuring moods and emotional states has been widely recognized for some time now (38).

Finally, expectations about how stressful the participants found the laboratory task, and beliefs about their perceived ability to successfully address the task were assessed immediately before task completion using a 7-point Likert scale with 1 representing “not stressful/competent at all” and 7 representing “very stressing/competent”. Measurement of

efficacy expectations by means of single-item Likert-type responses has been used successfully in previous research (39).

### ***5.3.3 Body mass index***

Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of participants' height to weight using the formula  $BMI = (\text{weight in kilograms}) / (\text{height in meters})^2$ .

### ***5.3.4 Cardiovascular recording***

Laboratory induced stress can produce a significant sympathetic response measurable through various physiological parameters, including cardiovascular responses (40). Among these parameters, heart rate and blood pressure have been found to increase significantly during mental stress tasks (41–43), with systolic blood pressure as the most sensitive and the best predictor of cardiovascular risk status and self-reported health (44–46). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate were thus measured using beat-to-beat digital plethysmography (Finometer®, Finapres Medical Systems BV (FMS), Amsterdam, The Netherlands). The inflatable blood pressure cuff was placed on the third finger of the non-dominant hand. The Finometer computed all cardiovascular variables using Beatscope Easy®. Finometer has been shown to track intra-arterial readings extremely well, even during sudden changes of blood pressure and heart rate (47), making it a useful tool for cardiovascular reactivity and recovery testing.

### ***5.3.5 Stress task: mental arithmetic with harassment***

Participants were asked to count backwards by thirteen as quickly and accurately as possible, starting from 2036. While the participants counted backwards, they were harassed and interrupted repeatedly by the experimenter. The timing and content of these interruptions were standardized and independent of the participant's performance, and included comments such as "You are going to have to start again but, this time, you will count by sevens to make

it easier for you” or “You are going to start one more time and, if you do not speed up, we are not going to be able to use your data”. Negative verbal harassment of this sort has been consistently used to produce an acute cardiovascular response (48–50). The stress task lasted three minutes.

### **5.3.6 Procedure**

The laboratory sessions took place between 10:00 and 14:00. Once written informed consent was provided, participants were fitted with a finger blood pressure cuff while seated in a comfortable armchair. Then they were asked to remain quiet during a 12-minute baseline rest period with the experimenter out of the room. Shortly after this baseline period, the experimenter gave the instructions for the mental arithmetic task, explaining that immediately after the task, the participants would relax during a second rest period of 12 minutes. After asking the participants to report their expectations regarding the stress potential of the arithmetic task and about their competence to accomplish it, the experimenter left the room. After 15 minutes (3 minutes of stressful task plus 12 minutes of recovery), the experimenter returned to take off the finger blood pressure cuff and ask the participants to complete the affect questionnaire.

For the statistical analyses, baseline values were computed as the mean of individual systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate measurements taken during the final 5 minutes of the initial rest period. Reactivity values were computed as the mean of the individual measurements taken during the 3 minutes of performance of the arithmetic task, and recovery values were computed as the mean of the individual measurements taken during the 6 first minutes of the second rest period (recovery at time 1) and the last 6 minutes of the second rest period (recovery at time 2).

### **5.3.7 Statistical analysis**

#### **5.3.7.1 Preliminary analyses**

Data were analyzed using SPSS 22 Statistical Software (IBM, Chicago, IL). All reported results were considered to be significant at the  $p \leq 0.05$  level. All data were tested for the presence of outliers prior to analyses (no outliers were detected), and tested for normality using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests. As most variables had non-normal distributions, the Kruskal-Wallis non-parametric H test was used systematically to examine for potential differences among the three groups on sociodemographic and clinical characteristics (age, pain intensity, time since first pain symptoms). This was followed by pairwise comparisons with Bonferroni correction. When differences emerged in any of these characteristics, transformations were made when required in order to allow inclusion as covariates in all remaining models to adjust for these differences.

Finally, to establish the depressive symptomatology and the self-reported stress levels of the sample, the Kruskal-Wallis non-parametric H test was again used, also followed by pairwise comparisons with Bonferroni correction.

#### **5.3.7.2 Cardiovascular responses to the stressor task and recovery**

The Wilcoxon signed-rank test for paired samples was employed to ascertain the effectiveness of the arithmetic task in eliciting mood change (sadness, anxiety and anger). In the same way, mood change scores were computed by subtracting the initial baseline mood level from the mood level after task, and the Kruskal-Wallis non-parametric H test was used to examine for potential differences among the three groups. Kruskal-Wallis was also employed to test for potential differences in the participants' expectations about how stressful they would find the task, as well as in their perceived ability to successfully tackle the task before proceeding.

Finally, differences among groups in basal cardiovascular responses were examined using ANCOVA for control of potential covariates. An analysis of cardiovascular responses to the arithmetic task (systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate) was performed by multilevel modeling with restricted maximum likelihood (REML) estimation using the linear mixed-effects models (MIXED) procedure in SPSS. Multilevel modeling techniques allow one to model both within-subject and between-subject differences in the cardiovascular response patterns. A sequence of models was fitted separately for systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate, where group, time (task, recovery at time 1 and recovery at time 2), and the potential covariates (and their interactions) were fixed effects, whereas subjects and time were random effects. Prior to this, all continuous variables were centered. In this way, six models were estimated. First, the distribution of the variance in each cardiovascular response across the different levels was estimated and tested if differing significantly from zero using the Wald z-test (null model). Next, the baseline level of the specific cardiovascular response was entered (model 1), followed by the group of participants as a factor (model 2). Next, depressive symptomatology (depression) (model 3) was entered in a new model once its suitability for inclusion as a covariate had been confirmed (this step was demonstrated as suitable only for systolic blood pressure). These first three models were aimed at testing stress reactivity. The following two models had the purpose of testing stress recovery. Accordingly, time was entered in model 4, followed by the interaction between group and time (model 5).

The multilevel estimation for systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate responses described above was complemented with the use of separate ANCOVAs in order to examine differences in the level of cardiovascular recovery reached at time 2 while controlling for the corresponding reactivity levels. Prior to the analysis, change scores for reactivity and recovery levels were computed using the difference between the means of the

periods in question (task and recovery at time 2, respectively) and the mean of the baseline period. Raw change scores rather than residualized change scores were used, as recommended by Llabre et al. (51).

## 5.4 Results

### 5.4.1 Preliminary analyses

No significant differences were observed between the FM groups in pain intensity or in time since first pain symptoms. However, FM-PTSD patients were older than controls ( $H(2)=12.86$ ;  $p<0.01$ ). As a consequence, age was square-root transformed, and the suitability of including it as a covariate in the analysis of the cardiovascular responses was also examined (see the cardiovascular responses to the stressor task and recovery section).

As expected, the three groups differed in the scores on most of the stress measurement scales. Applying the Bonferroni correction to the pairwise comparisons revealed that FM+PTSD participants scored higher than controls in severity of childhood abuse and neglect (CTQ), total presence of potentially traumatizing experiences (TEC total score presence), total severity of trauma (TEC total severity score), daily hassles (HSUP), occurrence of significant life changes (LES frequency) and negative impact of life changes (LES negative change score), as well as lower than controls in daily uplifts (HSUP) (see table 5.2).

Groups also differed in depressive symptomatology, with both FM-PTSD and FM+PTSD patients scoring higher than controls (see table 5.2). Given its non-normal distribution, depressive symptomatology was square-root transformed, and its suitability for inclusion as a covariate in the analysis of the cardiovascular responses was also examined (see the cardiovascular responses to the stressor task and recovery section).

**Table 5.2.** Results of the Kruskal-Wallis H-Test for significant differences in depressive symptomatology and in the frequency and impact of traumatic experiences, life events and daily situations.

	Fibromyalgia						Kruskal-Wallis
	+PTSD		-PTSD		Controls		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Depressive symptomatology	25.47	7.87	22.60	13.59	7.05	5.50	38.54***
Severity of childhood abuse and neglect (CTQ)	52.39	19.63	47.50	14.63	41.21	11.51	7.96*
Potentially traumatizing experiences (TEC)							
Total presence	8.22	4.30	5.83	4.19	3.76	2.93	16.59***
Total severity	4.50	3.35	3.06	3.06	1.74	1.84	13.75**
Hassles and uplifts (HSUP)							
Hassles	46.94	23.77	33.72	18.39	28.66	17.09	8.53*
Uplifts	39.44	17.15	51.78	20.35	60.45	26.44	8.32*
Occurrence of significant life changes (LES)							
Frequency	7.78	3.49	5.61	3.53	3.84	3.61	14.45**
Negative change	-11.44	5.62	-8.67	8.09	-4.26	4.06	16.45***
Positive change	3.44	3.42	4.33	4.68	2.82	3.95	2.80

Note: +PTSD = comorbid post-traumatic stress disorder; -PTSD = non-comorbid post-traumatic stress disorder.

\*p<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*p<0.001

#### 5.4.2 Cardiovascular responses to the stressor task and recovery

Participants reported being sadder ( $z=1.32$ ;  $p<0.001$ ), angrier ( $z=1.51$   $p<0.001$ ) and more anxious ( $z=2.33$ ;  $p<0.001$ ) during the speech task compared to baseline. No differences were observed among the three groups in change scores (all  $p>0.05$ ). In addition, the three groups did not vary significantly in their expectations about how stressful they would find the task ( $H(2)=1.62$ ;  $p=0.45$ ), or in their perceived ability to tackle the task successfully ( $H(2))=1.15$ ;  $p=0.56$ ), with both variables being measured before the participants started to perform.

Preliminary ANCOVAs testing the relevance of controlling for age or depression in assessing possible differences in basal cardiovascular responses showed age to be suitable in controlling for basal systolic blood pressure levels. In the subsequent ANCOVA for systolic blood pressure, regardless of controlling age, the absence of significant main group effects was observed ( $F(2,70) = 0.75$ ,  $p = 0.48$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ). No significant group effect was observed in either the ANOVAs for basal levels of diastolic blood pressure ( $F(2,70) = 0.88$ ,  $p = 0.42$ ,

$\eta^2 = 0.02$ ) or heart rate (log-transformed to reach normality) ( $F(2,70) = 0.88$ ,  $p = 0.42$ ,  $\eta^2 = 0.02$ ).

Finally, for multilevel analyses, the total variances in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate were partitioned over two levels: individuals and time. The unconditioned model (null model) for systolic blood pressure showed that a total of 87% of variance was at the individual level [ $(348.46/(52.80+348.46)]$  (Wald Z = 5.75,  $p < 0.001$ ), and 13% at the time level (Wald Z = 8.60,  $p < 0.001$ ). The unconditioned model (null model) for diastolic blood pressure showed that a total of 88% of variance was at the individual level [ $126.04/(17.13+126.04)$ ] (Wald Z = 5.78,  $p < 0.001$ ), and 12% at the time level (Wald Z = 8.60,  $p < 0.001$ ). Finally, the unconditioned model (null model) for heart rate showed that a total of 75% of variance was at the individual level [ $0.02/(0.01+0.02)$ ] (Wald Z = 5.43,  $p < 0.001$ ), and 25% at the time level (Wald Z = 8.60,  $p < 0.001$ ). These data indicate that cardiovascular responses vary between individuals and over time, thereby supporting the use of multilevel analysis.

Preliminary multilevel analysis models aimed at testing the relevance of controlling for age or depression in the subsequent models, both at the reactivity and recovery phases, showed that only depression at the reactivity stage was suitable for inclusion as a covariate for the analysis of SBP response (Dif. -2 X Log(lh) = 5.06;  $p < 0.05$ ). Thus, in the multilevel analyses for systolic blood pressure (see Table 5.3), FM+PTSD participants showed less reactivity than controls ( $\beta = -6.66$ ;  $p < 0.05$ ), which means up to seven units less of mmHg. This effect disappeared when depressive symptomatology was entered into the equation ( $\beta = -1.90$ ;  $p = 0.61$ ). In addition, the systolic blood pressure levels of both FM+PTSD and FM- PTSD participants decreased after task more slowly over time compared with controls ( $\beta = 2.84$ ;  $p < 0.05$  and  $\beta = 3.52$ ;  $p < 0.01$ , respectively), corresponding to a lower rate of recovery.

The results for heart rate (log-transformed for normality) revealed that both FM+PTSD and FM-PTSD participants experienced less reactivity than controls ( $\beta = -0.06$ ;  $p < 0.001$  and  $-0.03$ ;  $p=0.05$ , respectively). In addition, heart rate levels of both FM+PTSD and FM-PTSD participants after task decreased more slowly over time compared with controls ( $\beta = 0.03$ ;  $p < 0.05$  and  $\beta = 0.03$ ;  $p < 0.05$ , respectively).

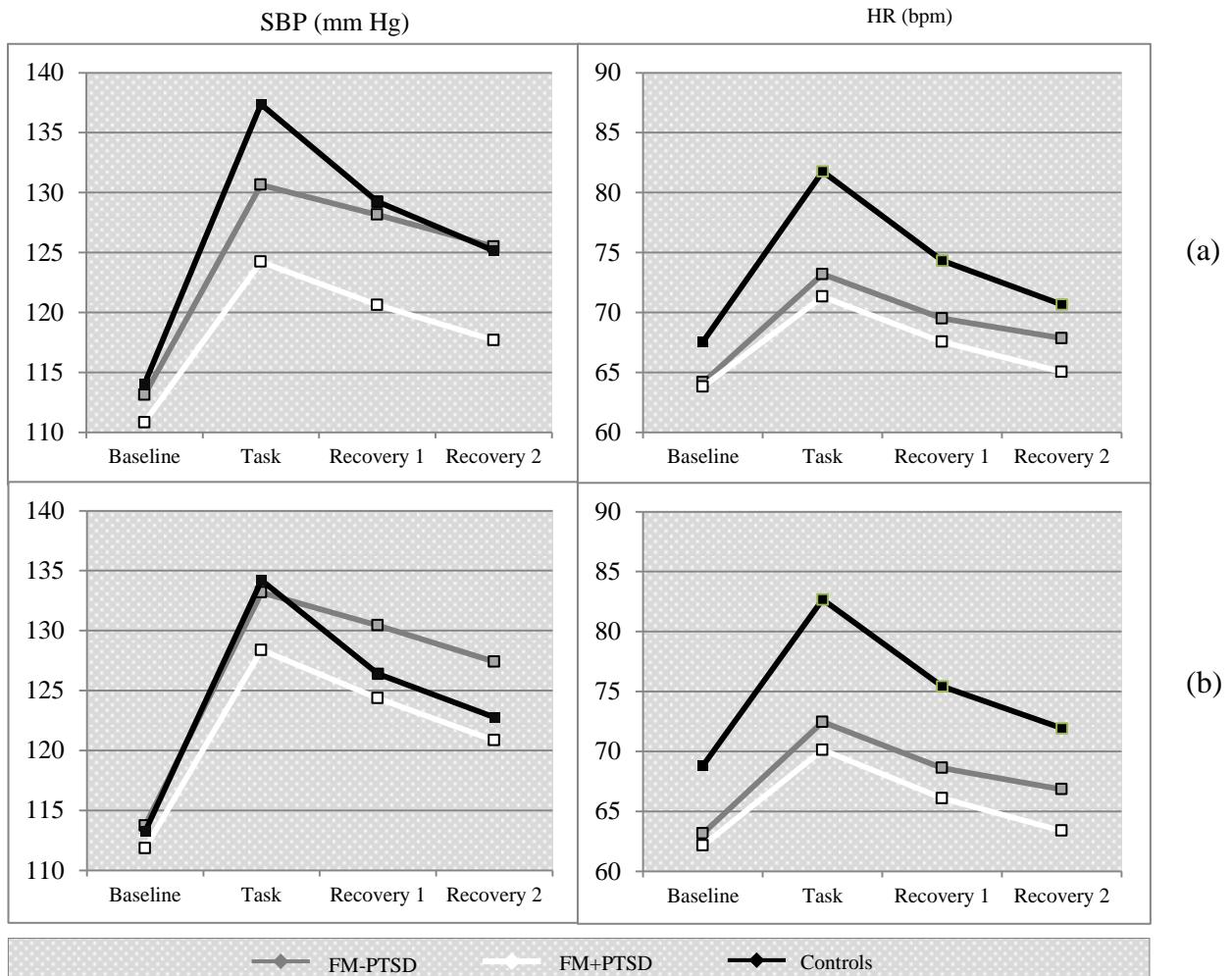
**Table 5.3.** Predictors of systolic blood pressure response along the six models estimated

	Null model		Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5	
	Est.	SE	Est.	SE	Est.	SE	Est.	SE	Est.	SE	Est.	SE
Intercept	127.62***	2.22	127.62***	1.21	129.63***	1.66	127.57***	1.92	132.60***	2.09	133.54***	2.08
SBP baseline		0.98***	0.07	0.97***	0.07	0.96***	0.07	0.97***	0.08	0.96***	0.07	
FM without PTSD				-1.62	2.92	2.09	3.41	0.91	3.66	-1.21	3.69	
F M with PTSD				-6.66*	2.93	-1.91	3.72	-2.69	4.00	-4.44	4.01	
Depression					-1.83*	0.91	-1.96*	0.98	-1.94*	0.97		
Time							-4.55***	0.51	-6.10***	0.67		
FM without PTSD x Time										3.52**	1.19	
FM with PTSD x Time										2.84*	1.19	
-2 X Log(lh)	1730.72		1644.62		1631.63		1626.03		1548.43		1533.58	
Difference of -2 X Log(lh)			86.1***		12.99**		5.06*		77.60***		14.85***	
df		1			2		1		1		2	

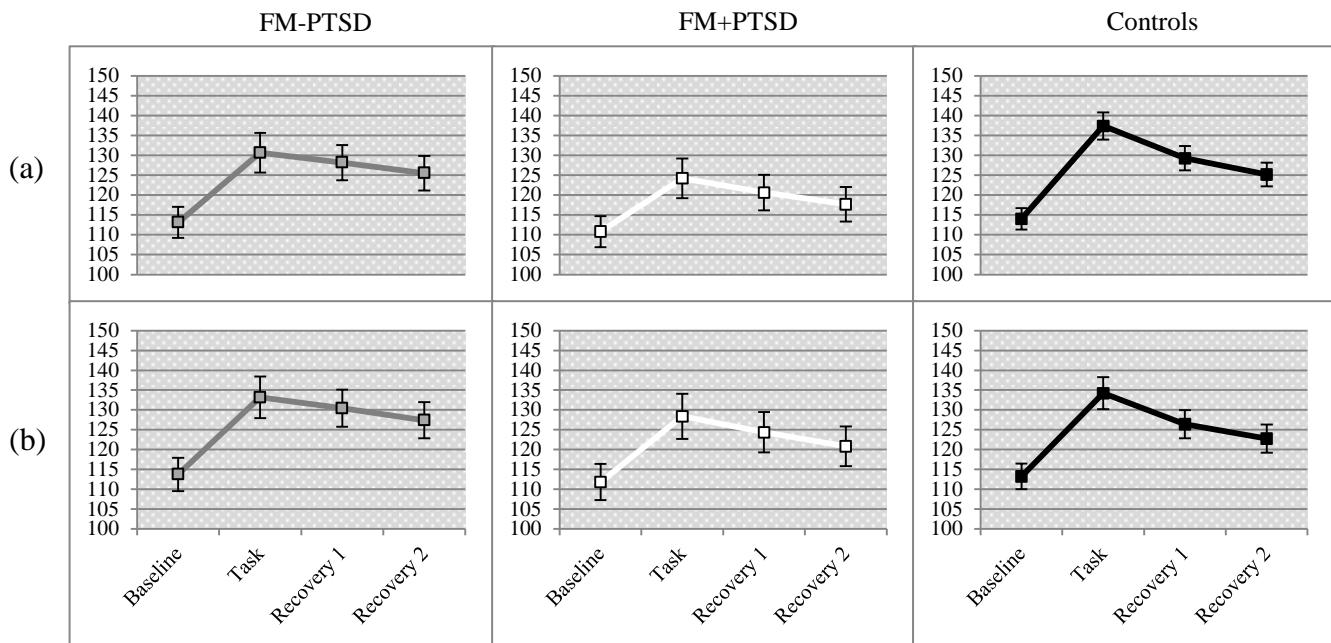
\*p<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*p<0,001

Note. The group of healthy controls is set to zero because it is redundant and, consequently, not presented in the table. SBP = systolic blood pressure; FM = fibromyalgia; PTSD = post-traumatic stress disorder. Models 1-3 were aimed at testing stress reactivity. Models 4 and 5 had the purpose of testing stress recovery.

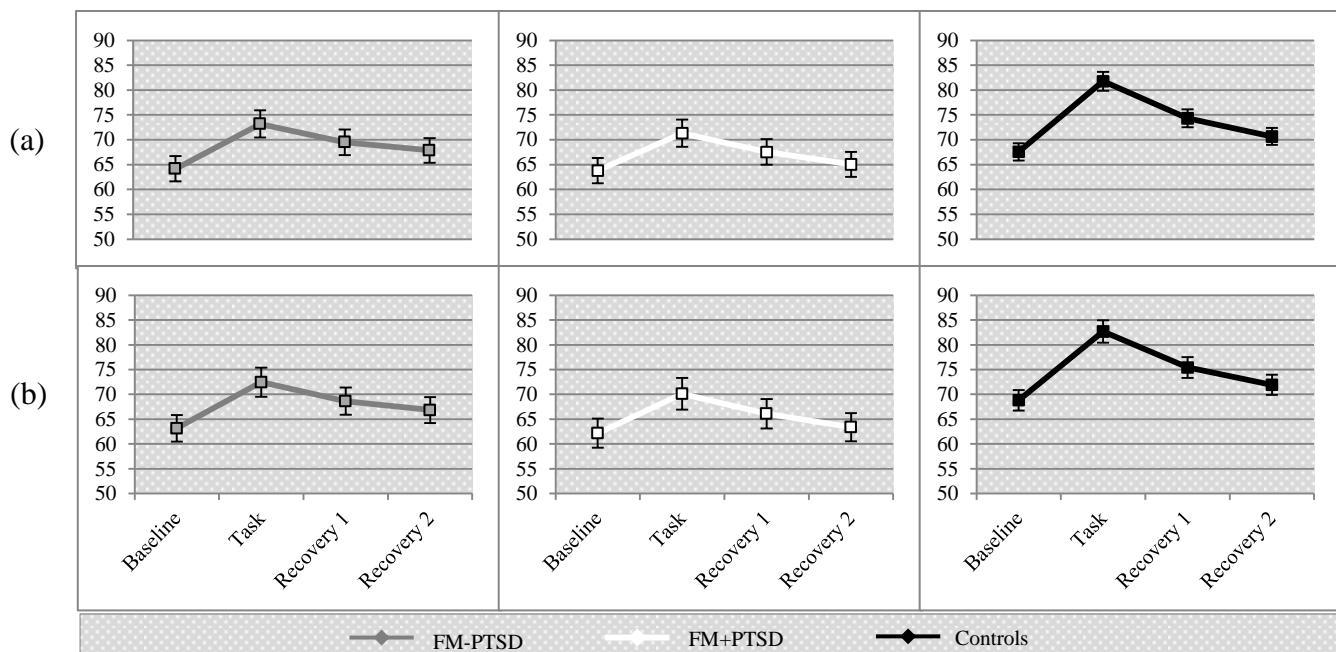
Lastly, FM-PTSD participants showed a shorter recovery over time than controls for diastolic blood pressure ( $\beta = 1.58$ ;  $p < 0.05$ ), with no other significant coefficients observed. The average responses across the experimental session for the three groups in systolic blood pressure and heart rate before and after adjustment for depressive symptomatology are presented in Figure 5.1. These data are also presented in Figures 5.2 and 5.3 accompanied by the standard errors of the means.



**Figure 5.1.** Average scores across the experimental session of the three groups for systolic blood pressure and heart rate. Given the presence of a stressor, the increase of blood pressure is expected, with augmented sympathetic nervous system activity playing a significant role, as well as the withdrawal of parasympathetic influence, which contributes most directly to the increased heart rate. In this way, the application of a “typical” stress–response paradigm shows the presence of three phases, namely (1) baseline, (2) presentation of the stressor (task), and (3) recovery. The stressor effect is thus represented as the difference between the baseline and the stress measurements, resulting in indexes of reactivity (task minus baseline) and recovery (recovery minus baseline), respectively. In the figure, the lines represent raw scores (A) and estimated marginal means after adjustment of depressive symptomatology (B). Graphically, control of depression worked in opposite directions for the SBP reactivity of FM patients and healthy controls, diminishing the reactivity of healthy controls and increasing the reactivity of both groups of FM patients. bpm = beats per minute; FM+PTSD = fibromyalgia with comorbid post-traumatic stress disorder; FM-PTSD = fibromyalgia without comorbid post-traumatic stress disorder; HR = heart rate; mmHg = millimeters of mercury; SBP = systolic blood pressure.



**Figure 5.2.** Average scores across the experimental session of the three groups for systolic blood pressure (mm Hg) with standard errors of the mean. The lines represent raw scores (a), and estimated marginal means after adjustment of depressive symptomatology (b). FM+PTSD = fibromyalgia with comorbid post-traumatic stress disorder; FM-PTSD = fibromyalgia without comorbid post-traumatic stress disorder; mmHg = millimeters of mercury.



**Figure 5.3.** Average scores across the experimental session of the three groups for heart rate (bpm) with standard errors of the mean. The lines represent raw scores (a), and estimated marginal means after adjustment of depressive symptomatology (b). bpm = beats per minute; FM+PTSD = fibromyalgia with comorbid post-traumatic stress disorder; FM-PTSD = fibromyalgia without comorbid post-traumatic stress disorder.

Finally, the preliminary ANCOVAs for testing the suitability of controlling for age or depression in assessing possible differences in cardiovascular recovery level at time 2 showed age as suitable in controlling for basal heart rate recovery (square-root transformed for normality). Consequently, the results of ANCOVA for heart rate showed there were no differences between groups in the final state of recovery ( $F(2,70) = 1.27$ ,  $p = 0.29$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ). No significant group effect was observed in either the ANOVAs for systolic blood pressure ( $F(2,70) = 2.24$ ,  $p = 0.11$ ,  $\eta^2 = 0.06$ ) or diastolic blood pressure ( $F(2,70) = 2.94$ ,  $p = 0.06$ ,  $\eta^2 = 0.08$ ).

## 5.5 Discussion

The present study examines the contribution of comorbid PTSD to the sympathetic-adrenal-medullary anomalies usually observed in FM patients by comparing two groups of women diagnosed with fibromyalgia, one of them characterized by the presence of comorbid PTSD, and a group of healthy women. All groups were exposed to a mental arithmetic stress task (a general trauma-unrelated stimulus) during which their cardiovascular response (systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate) was measured. Chronic exposure to stress is considered part of the PTSD symptomatology as it is a typical byproduct of the nightmares, flashbacks, and recurring intrusive thoughts or reminders of the trauma common to this disorder (16). This circumstance is assumed to make FM patients with comorbid PTSD particularly vulnerable to alterations in their stress response. Also, PTSD is known to be frequently affected by depressive symptomatology (17), which is also linked to abnormalities in the cardiovascular response to stressors (13-15). In consequence, PTSD comorbidity was expected to be a significant predictor of the cardiovascular alterations of women with FM in this study.

As expected, results of preliminary analyses showed that FM+PTSD patients presented higher levels of stress than controls, while no differences were observed between FM-PTSD and healthy participants. Contrary to what was hypothesized, however, FM+PTSD and FM-PTSD patients presented similar levels of depressive symptomatology, higher than controls in both cases. This implies that, given its link to sympathetic-adrenal-medullary responses, depressive symptomatology should affect both groups of patients similarly. This indeed occurred, as discussed below.

Next, the analysis of cardiovascular responses of the sample showed that women with FM did not present basal predominance of cardiovascular activity compared with the control group. On the other hand, in line with Thieme et al. (2006), a diminished reactivity under stress was observed for heart rate, both in FM+PTSD and FM-PTSD patients. However, in terms of systolic blood pressure, which is considered a more sensitive measurement of sympathetic nervous system activation (44), only the FM+PTSD group showed lower levels of reactivity. Finally, among the three indexes (systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate), again only systolic blood pressure was sensitive to the presence of depression. Controlling for depression, systolic blood pressure reactivity of FM patients increased and systolic blood pressure reactivity of healthy controls decreased. As a consequence, the difference observed between FM+PTSD patients and healthy controls in systolic blood reactivity was shown to be nonsignificant. Blunted systolic blood pressure stress response has proven to be especially sensitive to variation in depressive symptomatology in the face of incentives, challenges and stressors. With low depression scores being associated with increased reactivity, and high depression scores linked to reduced reactivity, this appears to suggests that dysphoric patients make less effort to overcome difficulties (13–15, 52, 53). Depressive symptomatology may, in this way,

represent a serious handicap for coping with stress, and this could be extensive to all FM patients beyond the mere presence of comorbid PTSD.

Finally, the rate of recovery was significantly slower for both FM-PTSD and FM+PTSD patients but after twelve minutes of recording a final worse state of recovery was not observed in the present study. This suggests a possible initial interpretation of the slower rate of recovery as a result of the shorter distance to fall, given the prior lower reactivity of FM patients, and not as a real deficit in recovery. Although the present study greatly exceeded previous studies (1) in the length of recovery phase measured, longer recovery periods should be recorded in future studies to confirm this hypothesis.

In conclusion, the present study provides preliminary evidence of a real contribution of comorbid PTSD to the hypoactive cardiovascular responsiveness under stressors shown by female FM patients (1, 4, 5), which might be dependent, to a great extent, of the levels of depressive symptomatology. These results have significant health implications. As some degree of cardiovascular response to stress is functional in that it mobilizes energy and triggers the necessary compensatory mechanisms to manage stressors (54, 55), the presence of a blunted cardiovascular response in FM patients may constitute a sign of special vulnerability to subsequent stress and pain (56–58). While stress has recently been confirmed as an important exacerbating (and thus potentially perpetuating) factor of pain levels in the everyday lives of persons with FM (19), comorbid PTSD and depressive symptomatology could become aggravating circumstances, as shown in the present study. This study therefore provides potential support for the well-recognized strategies of detection and treatment of PTSD and concomitant depression in the management of FM (59, 60), and highlights some specific points within the field which require thorough consideration. Thus, alongside the more normal clinical approach focused on favoring the cognitive reappraisal of stressors (61), special attention should be paid to restoring patients' physiological response to stress by

fostering a more motivated and targeted approach to coping with stressors. To this end, management of depression should be potentially considered a priority in the clinical setting. In this way, the establishment of appropriate functional hypotheses as part of a comprehensive evaluation, where the potential presence of comorbid PTSD is clearly considered, can help to achieve this goal. Thus, whenever trauma can be identified among the leading causes of depression, this circumstance must be addressed as a priority (62). Moreover, in light of other different maintaining factors for depression, it may be useful to apply those strategies for depression management whose efficacy has been widely recognized in the treatment of chronic pain (63). The efficacy of such interventions to normalize cardiovascular responsiveness and, as a result, to reduce pain and increase well-being in FM patients should, however, be empirically confirmed in future studies.

Some limitations of the present study should be mentioned. First, this study has power enough for detecting medium differences between groups with regard to their cardiovascular response, and these differences have indeed been observed in the FM+PTSD group. This result draws attention to the significant role of PTSD comorbidity in understanding the cardiovascular response to stressors of patients with FM. In spite of this, greater sample size would have been desirable in order to observe even small differences. Second, cardiovascular responses do not provide a direct measure of sympathetic-adrenal-medullary activation, as they are influenced by inputs from multiple systems (64). This may partially explain the minor discrepancies observed in heart rate and blood responses. Employment of more direct measures of the sympathetic function (e.g. catecholamines) may benefit future studies. Third, although this study is focused on female FM patients and specifically on the particularities of their cardiovascular responses linked to a comorbid presence of PTSD, the inclusion of a new PTSD-only group would be helpful in order to discover more details of the specific interaction between these disorders. Future studies could benefit from the employment of

such a singular group condition. Fourth, despite the fact that the present study has yielded homogeneous evidence with women, such information is not *a priori* generalizable to men. Diverse psychosocial and biological factors have been proposed to explain the higher prevalence of FM among women; some of them (e.g. hormone related) potentially on the basis of the cardiovascular responses to stressors (25, 65). Consequently, future studies could replicate this study in men with FM by paying special attention to possible differences in their cardiovascular responses. Fifth, in spite of preliminary multilevel analysis confirming that age was not a covariate of reactivity or recovery in this study (possibly as a consequence of the small range of the sample), the existence of differences linked to age in cardiovascular reactivity during stress has been highlighted in the literature, with older adults showing greater induced-stress change (66). In consequence, it is necessary to be cautious about the observed differences, as in this study participants with FM+PTSD are older and in the real settings might be experiencing even lower stress reactivity than that observed here. Future studies are required to explore this possibility. Sixth, since the cardiovascular effects of therapeutic doses of benzodiazepines are only observable in older patients (v.g.  $\geq 60$  years old) (67), and therapeutic doses of tricyclic antidepressants are correlated with minor increases in systolic and diastolic blood pressure and heart rate (68), it is not expected that the very low therapeutic doses allowed in the present study significantly altered the observed cardiovascular responses. Nevertheless, given the lack of data regarding potential interactions between the use of these substances and the presence of FM in terms of cardiovascular responses, it seems necessary to consider this circumstance in the interpretation of the present results. Seventh, because the present study follows a quasi-experimental design, and although most of the significant known influences of cardiovascular reactivity have been controlled for, it is necessary to take into account that it is not possible to ensure that the results are absolutely free of any potential confounders able to explain the observed differences in the

cardiovascular responses of the groups. Finally, although mental arithmetic with harassment is assumed to possess some of the elements that define real-life stressors (time and cognitive pressure in combination with frustration and threat to self-esteem), and its use has been the norm among comparable studies, the use of more ecological assessments has been called for (69). Future studies should consider the role of comorbid PTSD in the cardiovascular reactivity of FM patients in real life settings, preferably using outpatient procedures and taking advantage of longitudinal analysis to conveniently address this objective.

**Acknowledgments:** we would like to thank the Association of Patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome of the Community of Madrid (AFINSYFACRO) for the help given to carry out this study.

## 5.6 References

- 1 . Thieme K, Rose U, Pinkpank T, et al. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res* 2006; 61: 671–679.
- 2 . Bradley LA. Pathophysiology of Fibromyalgia. *AJM* 2009; 122: S22–S30.
- 3 . Martínez-Martínez L-A, Mora T, Vargas A, et al. Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis. *JCR J Clin Rheumatol* 2014; 20: 146–150.
- 4 . Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, et al. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 714–8.
- 5 . Cook DB, Nagelkirk PR, Poluri A, et al. The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3351–3362.

- 6 . Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2000; 16: 127–34.
- 7 . Cohen H, Neumann L, Haiman Y, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 38–50.
- 8 . Häuser W, Galek A, Erbslöh-Möller B, et al. Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: Prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *Pain* 2013; 154: 1216–1223.
- 9 . Buckley TC, Kaloupek DG. A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med* 2001; 63: 585–594.
- 10 . Diener SJ, Wessa M, Ridder S, et al. Enhanced stress analgesia to a cognitively demanding task in patients with posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2012; 136: 1247–1251.
- 11 . Orr SP, Metzger LJ, Pitman RK. Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 271–93.
- 12 . Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* 2007; 133: 25–45.
- 13 . Phillips AC. Blunted cardiovascular reactivity relates to depression, obesity, and self-reported health. *Biol Psychol* 2011; 86: 106–113.
- 14 . Salomon K, Clift A, Karlsdóttir M, et al. Major depressive disorder is associated with attenuated cardiovascular reactivity and impaired recovery among those free of cardiovascular disease. *Heal Psychol* 2009; 28: 157–165.

- 15 . Schwerdtfeger A, Rosenkaimer A-K. Depressive symptoms and attenuated physiological reactivity to laboratory stressors. *Biol Psychol* 2011; 87: 430–438.
- 16 . Maeng LY, Milad MR. Post-Traumatic Stress Disorder: The Relationship Between the Fear Response and Chronic Stress. *Chronic Stress* 2017; 1: 247054701771329.
- 17 . Nixon RD V, Resick PA, Nishith P. An exploration of comorbid depression among female victims of intimate partner violence with posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 2004; 82: 315–20.
- 18 . Coppens E, Van Wambeke P, Morlion B, et al. Prevalence and impact of childhood adversities and post-traumatic stress disorder in women with fibromyalgia and chronic widespread pain. *Eur J Pain*; 21. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.1002/ejp.1059.
- 19 . Fischer S, Doerr JM, Strahler J, et al. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome—The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 68–77.
- 20 . Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General-Population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19–28.
- 21 . White KP, Speechley M, Hart M, et al. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26: 1570–1576.
- 22 . Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 1048–60.
- 23 . Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull* 2006; 132: 959–992.

- 24 . Frijling JL. Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *Eur J Psychotraumatol* 2017; 8: 1302652.
- 25 . Anderberg UM, Uvnas-Moberg K. Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 2000; 59: 373–379.
- 26 . Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, et al. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol*; 18. Epub ahead of print 31 October 2014. DOI: 10.1093/ijnp/pyu080.
- 27 . Licht CMM, de Geus EJC, Seldenrijk A, et al. Depression Is Associated With Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension. *Hypertension* 2009; 53: 631–638.
- 28 . Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw Hill Medical, 2011.
- 29 . Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160–72.
- 30 . American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). *Text* 2000; 1: 943.
- 31 . Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press, 1977.
- 32 . Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 129–38.

- 33 . Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II, Beck depression inventory : manual.* 1996.
- 34 . Bernstein D, Fink L. *Manual for the childhood trauma questionnaire.* New York: The Psychological Corporation, 1998.
- 35 . Nijenhuis ERS, Van der Hart O, Kruger K. The psychometric characteristics of the traumatic experiences checklist (TEC): First findings among psychiatric outpatients. *Clin Psychol Psychother* 2002; 9: 200–210.
- 36 . DeLongis A, Folkman S, Lazarus RS. The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 486–95.
- 37 . Sarason IG, Johnson JH, Siegel JM. Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *J Consult Clin Psychol* 1978; 46: 932–946.
- 38 . Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 989–993.
- 39 . Gortner SR, Rankin SH, Wolfe MM. Elders' recovery from cardiac surgery. *Prog Cardiovasc Nurs* 1988; 3: 54–61.
- 40 . Ogorevc J, Podlesek A, Gersak G, et al. The effect of mental stress on psychophysiological parameters. In: *2011 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications.* IEEE, pp. 294–299.
- 41 . Becker LC, Pepine CJ, Bonsall R, et al. Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. *Circulation* 1996; 94: 2768–77.
- 42 . Fauvel JP, Cerutti C, Quelin P, et al. Mental stress-induced increase in blood pressure is not related to baroreflex sensitivity in middle-aged healthy men. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2000; 35: 887–91.

- 43 . Collet C, Avery P, Dittmar A. Autonomic nervous system and subjective ratings of strain in air-traffic control. *Appl Ergon* 2009; 40: 23–32.
- 44 . Wright RA. Ability Perception and Cardiovascular Response to Behavioral Challenge. In: *Personal Control in Action*. Boston, MA: Springer US, pp. 197–232.
- 45 . Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 243–250.
- 46 . Wright BJ, O'Brien S, Hazi A, et al. Increased systolic blood pressure reactivity to acute stress is related with better self-reported health. *Sci Rep* 2015; 4: 6882.
- 47 . Parati G, Casadei R, Groppelli A, et al. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 1989; 13: 647–55.
- 48 . Janssen SA, Spinhoven P, Brosschot JF. Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity. *J Psychosom Res* 2001; 51: 479–85.
- 49 . Glynn LM, Christenfeld N, Gerin W. The role of rumination in recovery from reactivity: cardiovascular consequences of emotional states. *Psychosom Med* 2002; 64: 714–26.
- 50 . Radstaak M, Geurts SAE, Brosschot JF, et al. The role of affect and rumination in cardiovascular recovery from stress. *Int J Psychophysiol* 2011; 81: 237–244.
- 51 . Llabre MM, Spitzer SB, Saab PG, et al. The reliability and specificity of delta versus residualized change as measures of cardiovascular reactivity to behavioral challenges. *Psychophysiology* 1991; 28: 701–11.
- 52 . Franzen J, Brinkmann K. Blunted cardiovascular reactivity in dysphoria during reward and punishment anticipation. *Int J Psychophysiol* 2015; 95: 270–277.

53. Brinkmann K, Schüpbach L, Joye IA, et al. Anhedonia and effort mobilization in dysphoria: Reduced cardiovascular response to reward and punishment. *Int J Psychophysiol* 2009; 74: 250–258.
54. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 33–44.
55. Salomon K, Bylsma LM, White KE, et al. Is blunted cardiovascular reactivity in depression mood-state dependent? A comparison of major depressive disorder remitted depression and healthy controls. *Int J Psychophysiol* 2013; 90: 50–57.
56. Lyon P, Cohen M, Quintner J. An Evolutionary Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain (Fibromyalgia Syndrome). *Pain Med* 2011; 12: 1167–1178.
57. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 518–527.
58. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 2: 6–13.
59. Peres JFP, Gonçalves AL, Peres MFP. Psychological trauma in chronic pain: implications of PTSD for fibromyalgia and headache disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 350–7.
60. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC. Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 486590.
61. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, et al. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain* 2010; 151: 280–295.
62. Apa. Guideline Development Panel for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Adults Adopted as APA Policy <http://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf> (2017, accessed 20 March 2018).

- 63 . Williams LJ, Jacka FN, Pasco JA, et al. Depression and pain: an overview. *Acta Neuropsychiatr* 2006; 18: 79–87.
- 64 . Buijs RM. The autonomic nervous system. In: *Handbook of clinical neurology*, pp. 1–11.
- 65 . Japundžić-Žigon N. Vasopressin and oxytocin in control of the cardiovascular system. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11: 218–30.
- 66 . Uchino BN, Uno D, Holt-Lunstad J, et al. Age-related differences in cardiovascular reactivity during acute psychological stress in men and women. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54: P339-46.
- 67 . Mendelson N, Gontmacher B, Vodonos A, et al. Benzodiazepine Consumption Is Associated With Lower Blood Pressure in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM): Retrospective Analysis of 4938 ABPMs. *Am J Hypertens* 2018; 31: 431–437.
- 68 . Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, et al. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1491–1501.
- 69 . Zanstra YJ, Johnston DW. Cardiovascular reactivity in real life settings: Measurement, mechanisms and meaning. *Biol Psychol* 2011; 86: 98–105.

# ESTUDIO DOS

**BLUNTED PAIN MODULATION RESPONSE TO  
INDUCED STRESS IN WOMEN WITH  
FIBROMYALGIA WITH AND WITHOUT  
POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER  
COMORBIDITY: NEW EVIDENCE OF HYPO-  
REACTIVITY TO STRESS IN FIBROMYALGIA?**

Published in: López-López, A., Matías-Pompa, B., Fernández-Carnero, J., Gil-Martínez, A., Alonso-Fernández, M., Alonso Pérez, J.L & González Gutiérrez, J.L. (2020). Blunted pain modulation response to induced stress in women with fibromyalgia with and without posttraumatic stress disorder comorbidity: New evidence of hypo-reactivity to stress in fibromyalgia? *Behavioral Medicine*.

<https://doi.org/10.1080/08964289.2020.1758611>

**Índice de impacto JCR:** 2.344



## **6. Estudio Dos: Blunted Pain Modulation Response to Induced Stress in Women with Fibromyalgia with and without Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity: New Evidence of Hypo-reactivity to Stress in Fibromyalgia?**

### **6.1 Abstract**

There is evidence regarding the presence of alterations in both the stress response and the endogenous pain modulation systems of people with fibromyalgia (FM). However, research on pain modulation under induced stress on FM patients is scarce and contradictory. The present study analyzes stress-induced changes in pain and intolerance thresholds among FM patients, examining the possible existence of differences linked to PTSD comorbidity and gaining insights into the role of cardiovascular reactivity. Eighteen women diagnosed with FM and comorbid PTSD (FM+PTSD), 18 women diagnosed with FM and no PTSD (FM-PTSD), and 38 healthy women (HC) were exposed to the Social Stress Test task. Pressure pain thresholds and intolerance thresholds were measured before and during stress induction, and after a recovery period, while systolic blood pressure and heart rate were simultaneously recorded. Overall, while pain thresholds decreased during stress and recovery for HC, no significant changes were observed for women with FM. The intolerance threshold decreased for HC during stress, but was maintained at basal level during recovery. FM-PTSD women exhibited a delayed response, with a drop at recovery. For FM+PTSD, tolerance levels remained unchanged. In addition, cardiovascular reactivity did not seem to explain these results. This performance of the pain modulation system seems to follow the same pattern of hypoactive responsiveness under stressors that has previously been observed in FM patients.

on the autonomic and neuroendocrine axes. Such a hypoactive pattern may involve a non-adaptive response that may contribute to the development and maintenance of chronic pain.

**Key Words:** pain threshold; pain tolerance; acute stress; fibromyalgia; posttraumatic stress disorder

## 6.2 Introduction

Some authors have posited that a stable dysregulation of the stress system is the basis for the development of fibromyalgia (FM).<sup>1,2</sup> According to these models, high-intensity or sustained chronic stress would result in an allostatic overload which, over time, would deregulate stress subsystems and could lead to symptoms of hyperalgesia and sensitization, facilitating the appearance in genetically vulnerable individuals of functional pain syndromes.<sup>3</sup> Furthermore, based on their high comorbidity,<sup>4</sup> some authors propose that post-traumatic stress disorder (PTSD) plays a crucial role in the relationship between high-intensity stress and the onset of FM.<sup>5</sup>

In support of this, several studies have shown how high-intensity stress results in the dysregulation of the autonomic and neuroendocrine axes in response to stress.<sup>6,7</sup> Studies on animals report that repeated stress leads to hyperalgesia and allodynia,<sup>8,9</sup> and in some cases these signs are associated with alterations in both the adrenal-sympathetic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axes.<sup>10</sup>

In people with FM, there is evidence regarding the dysregulation of the stress response, with endocrine and sympathetic hyporeactivity observed under experimentally induced stress conditions.<sup>11,12</sup> Results of previous research show blunted cortisol responsivity to the TSST in FM women compared to healthy controls,<sup>13,14</sup> but no study assesses the presence of PTSD symptoms in the sample. Concerning sympathetic reactivity, previous studies found a blunted

cardiovascular response for heart rate,<sup>15,16</sup> but results are contradictory for blood pressure. Some researchers found lower blood pressure reactivity,<sup>16</sup> but others did not find differences.<sup>15,17</sup> Only one study analyzes the existence of differences in cardiovascular reactivity linked to comorbidity with PTSD, and its results revealed that both groups of FM patients presented lower reactivity in term of heart rate, but only the FM with PTSD group did so in terms of systolic blood pressure.<sup>18</sup>

In a basal situation, poor regulation of endogenous analgesia systems has been verified, alongside signs of hyperalgesia and allodynia.<sup>19,20</sup> Although there is very little research on pain modulation under induced stress on FM patients, some studies suggest that a deficit in it does exist. One study showed a decrement in pain thresholds after a stress task,<sup>21</sup> although the methodology of the study did not allow comparison with healthy people. Two other studies have shown signs of stress-induced hyperalgesia, with an increase in spontaneous pain following an acute stress task.<sup>15,22</sup> Moreover, hyperalgesia appeared to be associated with lower cardiovascular reactivity.<sup>15</sup> Other studies have found positive correlations between pain sensitivity and cardiovascular reactivity in healthy people, suggesting that it is in fact systolic blood pressure which mediates the effects of stress on pain rating.<sup>23,24</sup> Regarding PTSD, to the best of our knowledge, there are no studies which analyze its role in stress-induced changes in pain sensitivity in FM.

The present study analyzes stress-induced changes in pain and intolerance thresholds among FM patients, with and without PTSD, compared with healthy people and examining the role of cardiovascular reactivity. It is hypothesized that FM patients will have an enhanced hyperalgesic response compared with HC, and that this will be associated with poor cardiovascular reactivity.

## 6.3 Methods

### 6.3.1 Participants

Thirty-six women participants diagnosed with FM (18 with comorbid PTSD diagnosis – FM+PTSD– and 18 without PTSD –FM-PTSD), contacted by the University Hospital Alcorcón Foundation and the Association of Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome of Madrid (AFINSYFACRO), and 38 healthy women recruited from the relatives of students at the Rey Juan Carlos University (Madrid, Spain) completed this quasi-experimental study. Inclusion criteria for both groups were: aged between 25 and 65 years, normal or corrected-to-normal vision, and the ability to read and write in Spanish to the equivalent of English Grade 8 level. Women were included if they had regular menstrual cycles and were not using hormonal contraceptives. Post-menopausal women were accepted if they reported having had no menstrual cycle during the previous year, and were not taking hormone supplement medications. General exclusion criteria were: Body Mass Index (BMI) higher than 30, significant functional and medical disorders, current regimens of psychoactive medication (except low-dose benzodiazepines), and incompatible vital circumstances such as night-working, lactation or recent surgery. An additional specific criterion for exclusion from the FM group was the presence of other pain disorders previous to FM diagnosis. Participants were also excluded from the healthy control group when a self-reported history of chronic pain was presented, or pain was reported at the time of the study. Time since FM diagnosis was 17.47 years ( $SD = 13.67$ ) for the FM group, and 16.55 ( $SD = 12.76$ ) for the FM+PTSD group. Regarding PTSD, the mean time since first diagnosis was 17 years ( $SD = 14.97$ ) (the diagnosis of PTSD was always corroborated by our team before experiments). In 50% of the cases, the diagnosis of PTSD was subsequent to the diagnosis of FM, although it should be taken into account that in 100% of the cases participants informed of the existence of traumatic events prior to the onset of FM symptoms. The most frequent type of trauma

associated with the onset of PTSD was the death of a first-degree relative in traumatic circumstances (44.4%), followed by situations of sexual abuse (11.11%), non-sexual violence (11.11%), violence in the couple (11.11%), mobbing (11.11%), serious accident (5.55%), and serious illness (5.55%).

This sample size was large enough to detect a medium experimental effect ( $f^2=0.25$ ) with a target power of 0.95, following Cohen's guidelines for small, medium and large effects (Cohen, 1977).

All participants provided signed informed consent for study procedures approved by the Rey Juan Carlos University Review Board. Participants were recruited and completed the evaluation session and the laboratory procedure between 2013 and 2017.

### ***6.3.2 Questionnaire measures***

With the purpose of gaining a complete picture of participants' past and present stress experience, a set of instruments was used. Severity of childhood abuse and neglect was evaluated with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ).<sup>26</sup> Total presence of potentially traumatizing experiences and their severity were assessed by means of the Traumatic Experiences Checklist (TEC).<sup>27</sup> Daily hassles and daily uplifts were measured with the Hassles and Uplifts Scale (HSUP).<sup>28</sup> Finally, the occurrence of significant life changes (frequency), and their negative and positive impact on the participants, were evaluated using the Life Experiences Survey (LES).<sup>29</sup>

The Beck Depression Inventory Second Edition (BDI-II)<sup>30</sup> was used to assess the severity of depressive symptoms. The propensity to catastrophize about pain was assessed by using the Spanish version<sup>31</sup> of the Pain Catastrophizing Scale (PCS).<sup>32</sup>

At the beginning of the laboratory session, participants completed the state anxiety subscale of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI).<sup>33</sup> Finally, perceived level of stress throughout the experiment was measured with a 100mm Visual Analogue Scale (VAS).

### **6.3.3 Stress task: The Trier Social Stress Test (TSST)**

To induce stress, we employed a modified version of TSST. Thus, while in the arithmetic task of the original version of the TSST subjects are asked to sequentially subtract the number 13 from 1.022, in the present study this was replaced by the Pace Auditory Serial Addition Test (PASAT)<sup>34</sup> in order to eliminate bias resulting from their exposure to a subtracting task in a previous experiment. The TSST employed here involved four phases: (1) *Pre-task instructions* (5 min); (2) *Speech preparation or anticipatory stress phase* (5 min); (3) *Job speech* (5 min); (4) PASAT (5 min 34 sec). Three judges remained in the test room to monitor performance, which was video-recorded throughout the task. TSST has frequently been used in stress-induced analgesia laboratory studies,<sup>35,36</sup> where significant HPA and cardiovascular changes have been consistently recognized.<sup>37</sup>

After the stressful task, in order to maintain their stress level during the measurements of the threshold tests, participants were informed that they would repeat the speech, this time in the presence of three judges (see Procedure). Maintenance of the stress levels by warning of an upcoming aversive stimulus which had already been administered previously has been used successfully to test stress-induced changes in pain responsiveness (Weisenberg, Aviram, Wolf, 1984).

### **6.3.4 Cardiovascular recording**

Systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) were measured using continuous beat-to-beat digital plethysmography (Finometer®, Finapres Medical Systems BV (FMS), Amsterdam, The Netherlands). We used systolic BP for the analyses because of a specific

hypothesis about its potential role in threshold variations during induced stress, given the consistent evidence that systolic BP is related to pain sensitivity.<sup>23,24</sup>

For analysis purposes, baseline SBP and HR values were computed as the mean of individual responses taken during the final five minutes of the initial rest period. Stress SBP and HR values were computed as the global mean of the individual measurements taken during the five minutes of speech preparation, the five minutes of speech, and the five minutes and thirty-four seconds of PASAT. Finally, recovery SBP and HR values were computed as the mean of the individual measurements taken during the last five minutes of the recovery period.

### ***6.3.5 Pressure pain threshold and intolerance threshold***

Pressure pain threshold (PPT) and pressure-induced intolerance threshold (PPTo) were measured at three points over time: baseline (after a rest period), stress (during the maintenance of stress) and recovery (after a recovery period) with an electronic algometer calibrated in kPa (Somedic ©). Two types of measurement were made in the right epicondyle.<sup>39</sup> Since plethysmography was located on the left side of the participants' body, we decided to measure only on the right side in order to avoid possible biases. To assess the PPT, three measurements were made, with an interval of at least 10 seconds.<sup>40</sup> For the evaluation of the PPTo, two measurements were taken, with an interval of at least 30 seconds<sup>40</sup> As a safety measure, the pressure would stop if a pressure of 1300 KPa was reached.<sup>41</sup> Due to their non-normal distribution, and prior to any statistical analysis, both PPT and PPTo scores were transformed by applying the reciprocal function.<sup>42</sup>

### ***6.3.6 Procedure***

The procedure designed for the present study was based on experimental designs previously applied by other authors in order to analyze the relationship between experimental

stress, pain perception and cardiovascular response,<sup>24,40</sup> with particular attention to ensuring maintenance of the stress response while pain thresholds were measured by means of two successive verbal warnings.

Participants were asked not to take analgesic medication on a regular basis during the two weeks previous to the experimental session (a maximum daily dose of paracetamol of 1000mg was allowed). They were also requested to refrain from drinking alcohol, coffee or tea (or any other stimulating beverage), practicing strenuous physical activity, as well as smoking or taking benzodiazepines or analgesics during the 48 hours preceding testing. One week before the laboratory session, after providing written informed consent, participants filled self-administered questionnaires (stress measures, BDI-II and PCS).

At the beginning of the session, participants completed the state anxiety subscale of the STAI. Participants were asked to remain quiet during a 10-minute baseline rest period while the experimenter was out of the room. At the end of the 10-minute rest-baseline period, participants completed the VAS for perceived stress. Once completed, the first threshold tests were performed (PPT and PPT<sub>0</sub> at baseline). Immediately after the first threshold measurements, the stressful task began, followed by a first verbal warning of an upcoming repetition of the task in order to maintain the participants' stress levels. After this first warning, the second PPT test was conducted (PPT at stress), followed by a second verbal warning after which the second PPT<sub>0</sub> test was carried out (PPT<sub>0</sub> at stress) and a new VAS for perceived stress was filled. After this, subjects were told that, in the end, the speech did not need to be repeated. This was followed by a 10-minute recovery period, during which participants were asked to sit and relax without any further instruction. At the end of the recovery period, participants completed the VAS for perceived stress again. Subsequently, the third threshold tests were done (PPT and PPT<sub>0</sub> at recovery).

### ***6.3.7 Statistical analysis***

Data were analyzed using SPSS 22 Statistical Software (IBM, Chicago, IL). All reported results were considered to be significant at the  $p<0.05$  level, and were considered as trending toward significance at  $p\leq0.10$ . All data were tested for the presence of outliers prior to analysis (no outliers were detected), and tested for normality using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests. As most variables followed non-normal distributions, the Kruskal-Wallis nonparametric H-test was used systematically to examine any potential differences among the three groups in sociodemographic and health characteristics, stress levels, depressive symptomatology and trait catastrophizing, followed by pairwise comparisons with the Bonferroni correction. When differences emerged in any of these characteristics, they were included as covariates in the analyses aimed at testing the main hypotheses of the study, with the exception of the stress levels as their dissimilarity is inherent to the existence of the studied subgroups in itself.

To compare basal pain threshold (PPT) and intolerance threshold (PPTo) between FM+PTSD and FM-PTSD, the Kruskal-Wallis nonparametric H-test was used, followed by pairwise comparisons with the Bonferroni correction.

To determine the effectiveness of the Trier Social Stress Test in inducing stress, we analyzed changes in perceived stress and cardiovascular response (SBP and HR) across the experiment. Different repeated-measures analysis of variance (ANOVA) for perceived stress, SBP and HR were carried out with group (3 levels FM+PTSD, FM-PTSD, HC) as between-subjects factor, and time (3 levels: baseline, stress and recovery) as within-subject factor. To compare SBP and HR reactivity across groups, two new variables were calculated: SBP and HR reactivity (stress SBP or HR minus baseline SBP or HR). The Kruskal-Wallis nonparametric H-test was then carried out to compare the three groups (FM+PTSD, FM-PTSD, HC).

To analyze changes in PPT and PPTo across time, repeated measures ANOVA was carried out, with group (3 levels FM+PTSD, FM-PTSD, HC) as between-subjects factor, and time (3 levels: baseline, stress and recovery) as within-subjects factor, controlling for those variables for which significant differences were found between groups. The Bonferroni test for post hoc comparisons was used when significant effects emerged. In a second step, analyses were carried out to control for previous covariates plus SBP reactivity and plus HR reactivity, in order to test if the changes in pain threshold and tolerance were related to SBP and/or HR reactivity.

## 6.4 Results

### 6.4.1 Preliminary analyses

Nonparametric tests revealed that FM-PTSD patients were older than controls ( $H(2)=12.86$ ;  $p<0.01$ ). Also, significant differences emerged for the level of anxiety ( $H(2)=14.303$ ;  $p< .01$ ), depressive symptomatology ( $H(2)=38.354$ ;  $p<0.0001$ ) and pain catastrophizing scores ( $H(2)=16.587$ ;  $p<0.0001$ ), with both FM-PTSD and FM+PTSD participants scoring higher than controls. Consequently, these variables were included as covariates in the analyses aimed to test the main hypotheses of the study, although due to their non-normal distribution, age and state-anxiety were previously square-root transformed. FM-PTSD and FM+PTSD participants did not vary significantly in pain intensity level and chronicity of FM symptoms (see Table 6.1).

As expected, the three groups differed in the scores on most of the scales for the measurement of stress, as can be seen in Table 6.1. Applying the Bonferroni correction to the pairwise comparisons revealed that only FM+PTSD participants scored higher than controls in severity of childhood abuse and neglect (CTQ), total presence of potentially traumatizing experiences (TEC total score presence), total severity of trauma (TEC total severity score),

daily hassles (HSUP), occurrence of significant life changes (LES frequency) and negative impact of life changes (LES negative change score), as well as lower than controls in daily uplifts (HSUP).

**Table 6.1.** Participant characteristics and clinical data for Fibromyalgia patients undifferentiated, Fibromyalgia patients without PTSD, Fibromyalgia patients with PTSD, and healthy controls.

	Fibromyalgia								Kruskal-Wallis	
	No PTSD		PTSD		Undifferentiated		Controls			
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Age	57.05	6.22	50.55	8.51	53.8	8.05	48.65	8.41	12.86**	
Pain intensity	6.48	0.97	6.45	1.08	6.47	1.02	-	-	0.01	
Chronicity of pain	18.87	15	18.38	12.05	18.62	13.31	-	-	3.07	
State anxiety <sup>a</sup>	22.50	13.26	22.16	8.67	22.33	11.04	13.71	6.8	14.303**	
Depressive symptomatology	22.60	13.59	25.47	7.87	24.04	11.04	7.05	5.5	38.35***	
Catastrophizing	25.88	15.20	27.11	10.97	26.50	13.31	13.78	10.48	16.587***	
CTQ	47.50	14.63	52.39	19.63	49.95	17.24	41.21	11.51	7.96*	
TEC										
Total presence	5.83	4.19	8.22	4.30	7.03	4.36	3.76	2.93	16.59***	
Total severity	3.06	3.06	4.50	3.35	3.78	3.24	1.74	1.84	13.75**	
HSUP										
Hassles	33.72	18.39	46.94	23.77	40.33	21.99	28.66	17.09	8.53*	
Uplifts	51.78	20.35	39.44	17.15	45.61	26.44	60.45	26.44	8.32*	
LES										
Frequency	5.61	3.53	7.78	3.49	6.94	3.63	3.84	3.61	14.45**	
Negative change	-8.67	8.09	-11.44	5.62	-10.05	7.01	-4.26	4.06	16.45***	
Positive change	4.33	4.68	3.44	3.42	3.89	4.06	2.82	3.95	2.80	

<sup>a</sup>At the beginning of the laboratory session

\*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.000

CTQ: severity of childhood abuse and neglect; TEC total score presence: total presence of potentially traumatizing experiences; TEC total severity score: total severity of trauma; HSUP hassles: daily hassles; HSUP uplifts: daily uplifts; LES frequency: occurrence of significant life changes; LES negative change score: negative impact of life changes.

Table 6.2 shows means and standard deviations for PPT and PPTo at basal level for the three groups. Significant differences emerged for both PPT ( $H(2) = 25.733$ ;  $p < 0.0001$ ) and PPTo ( $H(2) = 30.978$ ;  $p < 0.0001$ ) at basal level. Post hoc analyses revealed that FM patients (both with or without PTSD) showed lower thresholds (FM-HC:  $p < 0.0001$ ;

FM+TEPT – HC:  $p = .001$ ) and tolerance levels (both  $p < 0.0001$ ) than healthy controls, and there was no difference between FM patients with or without PTSD.

**Table 6.2.** Means and standard deviations of pain threshold (PPT) and intolerance threshold (PPTo) corresponding to baseline, stress and recovery.

	Baseline		Stress		Recovery	
	PPT	PPTo	PPT	PPTo	PPT	PPTo
FM-PTSD	206.35 (107.09)	431.55 (156.03)	181.29 (86.82)	433.44 (197.03)	187.22 (80.10)	389.86 (177.81)
FM+PTSD	246.46 (104.70)	506.88 (204.17)	250.5 (115.60)	514.47 (277.65)	234.33 (100.47)	526.33 (265.79)
Controls	381.68 (114.77)	792.73 (203.30)	357.83 (126.48)	776.60 (230.92)	349.73 (141.07)	799.64 (226.24)

Note: FM-PTSD = FM without PTSD; FM + PTSD = fibromyalgia with PTSD; HC = Healthy controls

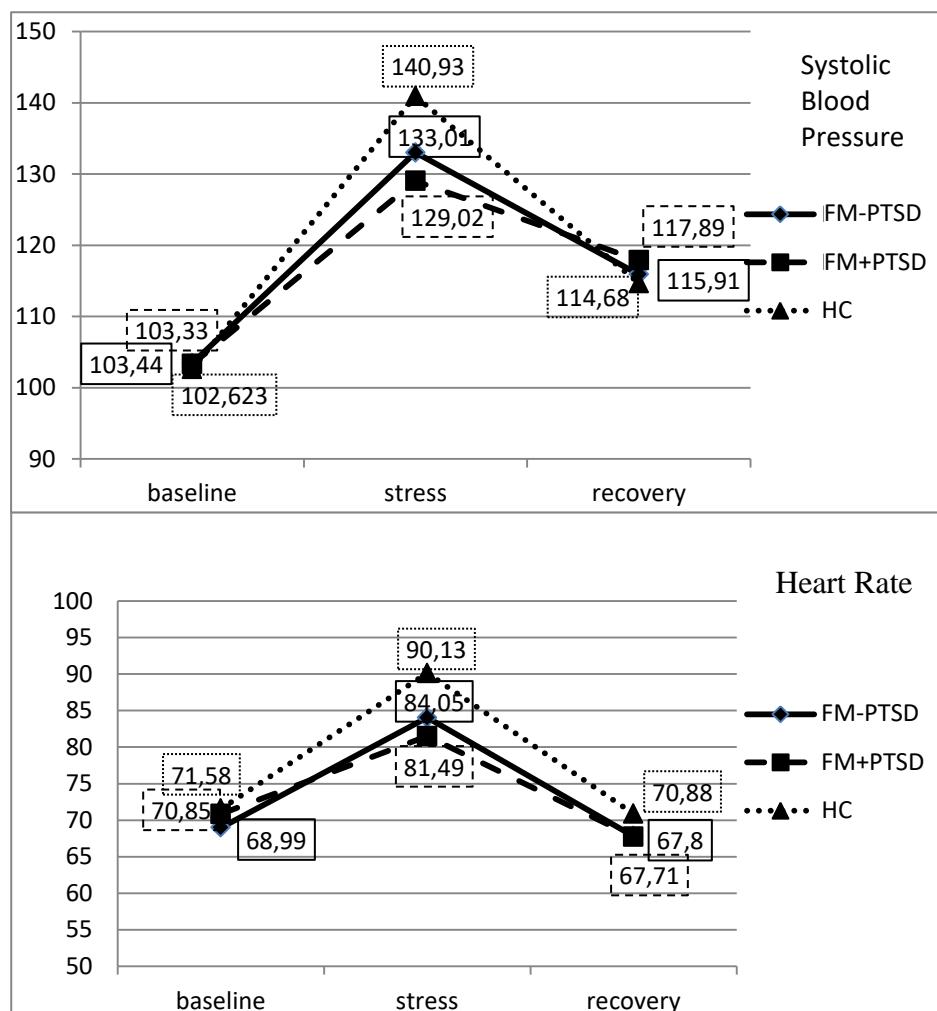
\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.000$

#### ***6.4.2 Laboratory stress induction: Perceived stress and cardiovascular response to the stressor task and recovery***

A significant main effect of time on perceived stress was observed ( $F = 121.715$ ;  $p < 0.000$ ), while time by group interaction was not significant. In all groups, stress was higher just after the task than at baseline ( $p < 0.000$ ) and recovery periods ( $p < 0.000$ ), and was also higher during recovery in comparison to the baseline period ( $p = .004$ ).

A significant main effect of time on SBP levels and HR levels was also observed (SBP:  $F = 121.715$ ;  $p < 0.000$ ; HR:  $F = 154.878$ ;  $P < 0.000$ ), together with a significant time by group interaction (SBP:  $F = 4.173$ ;  $p = 0.003$ ; HR:  $F = 3.333$ ;  $P = 0.029$ ). Post hoc analyses showed significant differences for the three groups between baseline, stress and recovery moments. In all groups, stress SBP and HR were higher than baseline SBP (FM+PTSD:  $p < 0.000$ ; FM-PTSD:  $p < 0.000$ ; HC:  $p < 0.000$ ) and HR (FM+PTSD:  $p < 0.000$ ; FM-PTSD:  $p < 0.000$ ; HC:  $p < 0.000$ ) and recovery SBP (FM+PTSD:  $p = 0.004$ ; FM-PTSD:  $p < 0.000$ ; HC:  $p < 0.000$ ) and HR (FM+PTSD:  $p < 0.000$ ; FM-PTSD:  $p < 0.000$ ; HC:  $p < 0.000$ ). For SBP, recovery measure was higher than baseline in all groups (FM+PTSD:  $p < 0.000$ ; FM-PTSD:  $p = 0.008$ ;

HC:  $p < 0.000$ ). For HR, recovery measure was higher than baseline only for FM+PTSD group ( $p = 0.019$ ), there was no differences between baseline and recovery HR. Figure 6.1 represents the change in SBP and HR cross the laboratory session in different groups of participants.



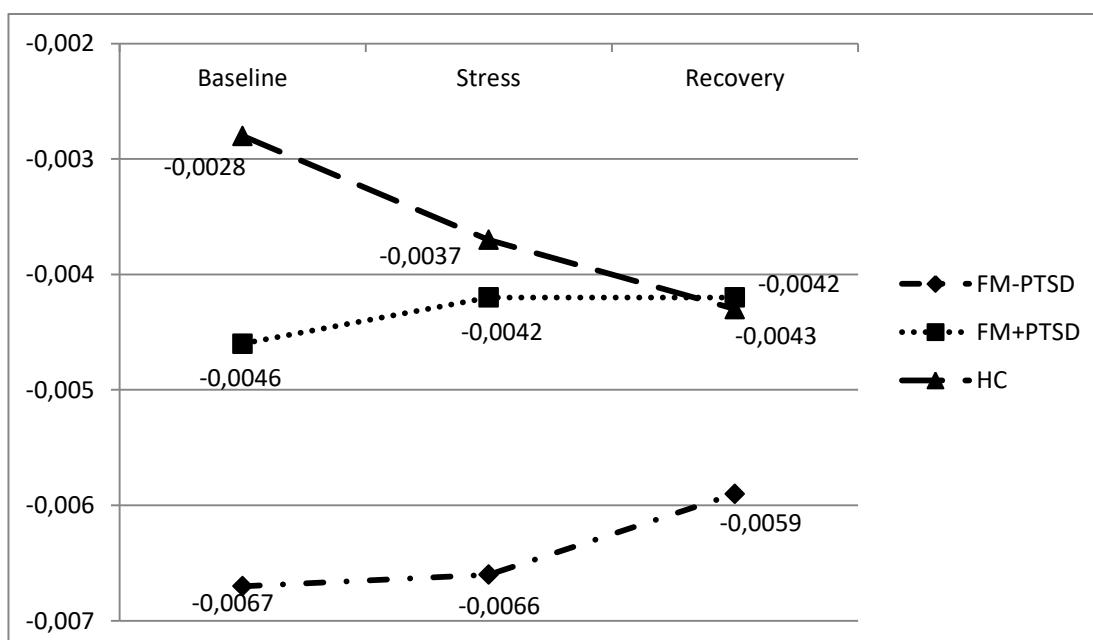
**Figure 6.1.** Changes in cardiovascular response across the experiment for fibromyalgia patients without PTSD, fibromyalgia patients with PTSD, and healthy controls. The numbers inside the boxes refer to the mean SBP and HR for the different groups in each phase of the experimental session.

Differences in SBP reactivity levels across groups were close to significance ( $H(2) = 5.9$ ;  $p = 0.052$ ), so a conservative approach was followed, and post hoc analyses were done in any case. Group differences emerged only between FM+PTSD and HC ( $p = 0.016$ ), with the FM+PTSD group being the least reactive and HC the most reactive. Differences in HR

reactivity levels across groups were significant ( $H(2) = 8.72; p = 0.013$ ). Group differences emerged only between FM+PTSD and HC ( $p = 0.011$ ), with the FM+PTSD group being the least reactive and HC the most reactive.

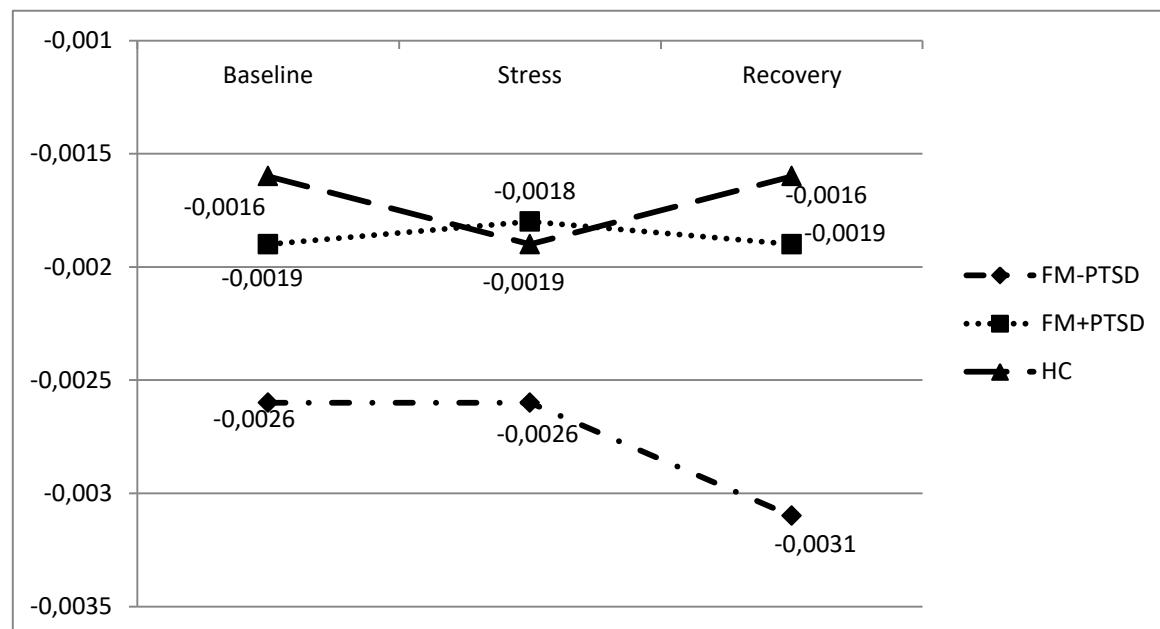
#### **6.4.3 Test of main study hypotheses: Changes in pain threshold (PPT) and intolerance threshold (PPT<sub>0</sub>) linked to baseline, stress and recovery periods**

For pain threshold (PPT), a significant time by group interaction effect was observed ( $F=2.955; p = 0.050; \eta^2 = 0.070$ ) after controlling for state anxiety, age, catastrophizing and depression. Post hoc analyses showed significant PPT changes only for healthy subjects: there was a significant drop of pain threshold between baseline and stress ( $p = 0.021$ ), and the difference between baseline and recovery thresholds was highly significant ( $p = 0.012$ ). These changes were maintained even after controlling for SBP or HR reactivity in addition to the previous covariates. Figure 6.2 presents a graphical representation of changes in pain threshold across the experiment, controlling for covariates.



**Figure 6.2.** Graphical representation of changes in pain threshold (PPT) linked to baseline, stress and recovery periods controlling for state anxiety, age, catastrophizing and depression. Values represent estimated marginal means of the reciprocal transformation of pain threshold values. In order to best interpretation of the graphic, it has been inverted by multiplying marginal means by -1.

In relation to PPTo, a significant main effect of time was observed after controlling for state anxiety, age, catastrophizing and depression ( $F=3.542$ ;  $p = 0.035$ ;  $\eta^2 = 0.098$ ), in addition to a significant time by group interaction ( $F=4.011$ ;  $p = 0.004$ ;  $\eta^2 = 0.110$ ). Post hoc analyses showed significant intolerance threshold changes across time in the HC group and in the FM without PTSD group, but not for FM with PTSD participants. Specifically, for FM without PTSD patients, we found significant differences between baseline and recovery intolerance thresholds ( $p = 0.015$ ; lower at recovery), and between stress and recovery intolerance threshold ( $p = 0.004$ ; lower at recovery). For the HC group, we found significant differences between baseline and stress ( $p = 0.05$ ; lower at stress), and between stress and recovery intolerance thresholds ( $p = 0.032$ ; lower at stress), respectively. Controlling for SBP or HR reactivity in addition to previous covariates, the results did not change with respect to ANOVA without controlling for SBP or HR reactivity. A graphical representation of changes in intolerance threshold across the experiments, controlling for covariates, is presented in Figure 6.3.



**Figure 6.3.** Graphical representation of changes in intolerance threshold (PPTo) linked to baseline, stress and recovery periods controlling for state anxiety, age, catastrophizing and depression. Values represent estimated marginal means of the reciprocal transformation of pain threshold values. In order to best interpretation of the graphic, it has been inverted by multiplying marginal means by -1.

## 6.5 Discussion

Overall, results showed a pattern of hypoactive responsiveness under stress conditions for FM women, which was reflected in the lack or delay of a hyperalgesic response, and in diminished HR reactivity in the FM+PTSD group. In addition, FM women exhibited hypersensitivity at basal functioning, as indicated by the lower basal PPT and PPTo. This pattern was in line with previous studies that showed a greater autonomic activity during basal periods, together with a diminished reactivity under stress in FM<sup>12,43</sup>. In this regard, while we hypothesized that the probable deficit in pain modulation under stress conditions for FM patients would be partly explained by a cardiovascular hypoactive responsiveness, our results do not support this hypothesis, at least with respect to systolic blood pressure and heart rate reactivity. Other studies found differences in cardiovascular reactivity between FM and HC participants, and an intragroup correlation with pain intensity for FM, but such differences did not explain the differences between FM and HC in pain modulation under stress situations either<sup>15</sup>.

At a more in-depth level of analysis, the observed pain response patterns across the laboratory stressing conditions were as follows. Concerning PPT, results for FM patients, with and without PTSD, showed that PPT did not change as a result of stress. This fact may initially seem surprising given the studies by Crettaz<sup>21</sup> and Nilsen,<sup>22</sup> which argue in favor of the existence of a hyperalgesic response in FM patients. However, the methodology in the study by Crettaz, as was pointed by its authors, did not allow comparison with healthy people, and the pressure pain threshold was evaluated after six other measures, which could introduce some kind of measurement bias. In addition, findings by Nilsen<sup>22</sup> are more easily comparable with suprathreshold measures, such as intolerance thresholds, than with pain detection thresholds<sup>44,45</sup>. Furthermore, none of these studies controlled for the presence of PTSD in the sample, which makes a comparison with our results difficult.

In our opinion, the response found here for women with FM should not be interpreted in isolation from that of healthy controls, who showed an allodynic response. This result is coherent with the literature on healthy humans, which shows that mild intensity stressors not related to pain, such as mental or social stressing tasks, typically increase pain sensitivity.<sup>40,46,47</sup> Besides, such an allodynia response is often interpreted as part of a general increase in vigilance to further aversive stimuli, which presumably guards against potential damage and facilitates coping behaviors.<sup>47,48</sup> From this point of view, allodynia would thus function as an adaptive response to stress, maximizing the chance of the individual's survival.<sup>49</sup>

From this standpoint, the results observed here for women with FM, both with and without PTSD, could be interpreted within the framework of a highly probable non-adaptive response to stress, consisting of an absence of significant reactivity in the endogenous pain modulation system. In the FM+PTSD group, this hypoactive stress response is also evident for HR. This response pattern is consistent with the etiopathogenic models of fibromyalgia, based on an allostatic overload of the stress response system.<sup>3,5</sup> These models predict a blockade of the physiological response in situations of acute stress, including the endogenous pain modulation response. This blockade has been observed in FM patients for pain modulation response in this study, as well as in previous research for other physiological stress response systems, such as the hypothalamic-pituitary-adrenal and sympathetic-adrenal medullary axes.<sup>12,43,50</sup>

Further, this hypoactive responsiveness for pain modulation could potentially be the result of a blunted effort to cope with threats or the consequence of an attentional disengagement from the stressor.<sup>51,52</sup> Consequently, some psychological states of detachment might help to explain the absence of an allodynic response in women with FM, regardless of the presence of PTSD. For example, previous studies have shown that dissociation is related to an elevation of detection thresholds in basal situations,<sup>53</sup> seemingly playing a significant role in the blunted

stress reactivity observed in the HPA axis.<sup>54</sup> Thus, induced stress can be hypothesized as eliciting dissociative states in those individuals predisposed to dissociate,<sup>55,56</sup> such as FM<sup>57,58</sup> and PTSD patients,<sup>59,60</sup> thereby increasing pain threshold. This analgesic response would thus compete with the ordinary and expected allodynic response, resulting in the flat response observed here. More research is needed to test this hypothesis.

In this connection, the response pattern found in this study for pain threshold is consistent with the prediction based on Eccleston's model of a tripartite system of threat protection.<sup>61</sup> Considering pain as part of a protection system focused on the maintenance of behavioral homeostasis, this model suggests that it operates within a tripartite protection system. Level 2 protection refers to a change in the action status of the system, in which a transitory increase in awareness, through a transitory lowering of the pain threshold, facilitates and promotes coping action. The allodynia response observed in the present study in HC participants is coherent with the response pattern hypothesized by the model for this level of protection. However, if awareness is necessary, but the individual is unable to engage level 2 protection, the model predicts that a dissociation of experience is produced (level 3 protection), and we should find an invariance (or increase) in pain threshold. This level does not facilitate coping responses, preventing the proper maintenance of homeostasis and favoring, over time, an allostatic overload. The response found in the group of people with fibromyalgia follows the pattern of this response. If these results are replicated, it may have important implications: first, it would constitute empirical support for this model; second, it would involve implications for FM treatment since there are intervention techniques that can help the patient move from level 3 to level 2 protection,<sup>61</sup> helping patients to engage a more adaptive response.

Regarding changes in PPTo in women with FM and PTSD comorbidity, data showed a similar pattern of hypo-reactivity to that found for PPT. Moreover, for women with FM

without PTSD, data pointed to the existence of a delayed hyperalgesic response compared with the healthy group. Specifically, while healthy controls showed a decrease in their PPT<sub>0</sub> during the stress period, for FM-PTSD this decrease occurred at recovery, when healthy women had already recovered their baseline tolerance values; indeed, a similar type of delay in the hyperalgesic response was previously found by Nilsen and coworkers for spontaneous pain measures.<sup>22</sup> In the same vein, other research<sup>62</sup> has shown that the pain response of FM patients continues after termination of a low-grade stressful task.

Both the hypo-reactivity found in FM+PTSD participants and the delayed response observed in FM-PTSD patients likely represent the core elements of a non-adaptive response. The literature on stress suggests that both a pattern of hyporeactivity and the existence of an incomplete or altered stress recovery response could lead to a chronic dysfunction and the emergence of health problems (for a review see<sup>3</sup>). Thus, the hypo-reactivity observed here in the FM+PTSD group may not adequately lead to the expected changes in pain modulation which are able to prevent potential damage under stressful circumstances.<sup>47-49</sup> In addition to this, it would be interesting to test whether the drop in the pain thresholds observed after the recovery period in FM-PTSD patients could contribute to a progressive decrease in tolerance in the face of upcoming stressors. If so, this may represent a potential factor which could contribute significantly to the development or exacerbation of chronic pain, and could be crucial for understanding the progression of the FM.

Finally, present results add information about the role of PTSD in FM patients. In this sense, the total blockade of the endogenous modulation response found in the PTSD group, in contrast to the delayed response found in the group without PTSD for PPT<sub>0</sub>, and the existence of cardiovascular reactivity differences only for FM+PTSD women, warns of the existence of differences within the FM group, based on the presence of PTSD. Such differences are in line with findings in other research which defend the idea that fibromyalgia is not a homogeneous

entity, but that there are several subgroups with defined differential profiles.<sup>17,63</sup> The presence of these differences has important implications for the evaluation, so it may be essential to evaluate the presence of PTSD in patients both in research studies and in clinical practice.

In addition, present data constitute an unpretentious contribution to the current knowledge regarding pain modulation in PTSD, both at basal level and under induced stress conditions. At basal level, previous studies with PTSD sufferers did not control for the presence of pain problems in the sample, and yielded contradictory results. Some studies show no differences between PTSD and HC for pain thresholds.<sup>64,65</sup> Defrin<sup>66</sup> found a mixed pattern of higher pain thresholds and higher pain intensities for suprathreshold values. Other authors found signs of allodynia and hyperalgesia,<sup>67-69</sup> along with lower pain tolerance thresholds.<sup>70</sup> In a study with PTSD patients without pain problems, data showed higher pain thresholds for PTSD participants.<sup>71</sup> Our data showed a lower pain threshold for PTSD women with FM. It could be hypothesized that the presence of comorbid chronic pain is related to the drop or rise of pain thresholds under induced stress. More research is needed to test this hypothesis. In reference to pain response under induced stress conditions in PTSD, one study found an analgesic response after stress compared to health controls<sup>67</sup> and an fMRI study showed an increment of activation in areas related to stress induced analgesia.<sup>72</sup> The flat response observed for FM+PTSD patients in the present study could be the result of the competition and mutual inhibition of the analgesic response related to PTSD, possibly linked to dissociative states, as mentioned above, and the adaptive allodynic response linked to survival.

Some limitations of the present study should be mentioned. First, while this study has power enough to detect medium-sized differences between groups, a greater sample size would have been desirable in order to observe even small differences. Second, despite the fact that the present study has yielded homogeneous evidence with women, such results are not a priori generalizable to men. Third, we used SBP and HR changes as a measure of

cardiovascular response since the literature shows consistent evidence of its relationship with pain sensitivity. However, the inclusion of other measures such diastolic blood pressure may yield different results. Fourth, because the present study follows a quasi-experimental design, and although most of the known significant influences of pain thresholds have been controlled for, it is necessary to take into account the impossibility of ensuring that the results are absolutely free of any potential confounders. Finally, neither dissociation nor anxiety sensitivity were measured. Given that previous studies show dissociation to be related to higher pain thresholds, while anxiety is linked to the appearance of hyperalgesia at suprathreshold level,<sup>53</sup> the analysis of their possible moderating roles may help to clarify the apparently contradictory data in the literature.

## 6.6 Conclusions

Compared with healthy women, women with fibromyalgia, both with and without PTSD, exhibited a blunted pain modulation response to induced stress, together with hypersensitivity at basal functioning, as has previously been found at other levels of the physiological stress response system. This dual pattern of functioning is coherent with etiopathogenic models based on allostatic overload of stress system and may contribute to the development and maintenance of chronic pain.

## 6.7 References

1. Fischer S, Doerr JM, Strahler J, Mewes R, Thieme K, Nater UM. Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome—The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:68-77.  
doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2015.09.018
2. Lewis JD, Wassermann EM, Chao W, Ramage AE, Robin DA, Clauw DJ. Central sensitization as a component of post-deployment syndrome. *NeuroRehabilitation*.

- 2012;31(4):367-372. doi:10.3233/NRE-2012-00805
3. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *J Pain*. 2008;9(2):122-145. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.006
  4. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2000;16(2):127-134. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870725>. Accessed July 20, 2018.
  5. Mayer EA. Somatic manifestations of traumatic stress. In: L.J. Kirmayer RL and MB, ed. *Understanding Trauma: Integrating Biological, Clinical and Cultural Perspectives*. New York: Cambridge University Press; 2007:142-170.
  6. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(10):1010-1016. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.04.006
  7. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression really does hurt your heart: stress, depression, and cardiovascular disease. *Prog Brain Res*. 2000;122:43-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737050>. Accessed July 20, 2018.
  8. Rivat C, Becker C, Blugeot A, et al. Chronic stress induces transient spinal neuroinflammation, triggering sensory hypersensitivity and long-lasting anxiety-induced hyperalgesia. *Pain*. 2010;150(2):358-368. doi:10.1016/j.pain.2010.05.031
  9. Rivat C, Laboureyras E, Laulin J-P, Le Roy C, Richebé P, Simonnet G. Non-Nociceptive Environmental Stress Induces Hyperalgesia, Not Analgesia, in Pain and Opioid-Experienced Rats. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(10):2217-2228. doi:10.1038/sj.npp.1301340

10. Khasar SG, Dina OA, Green PG, Levine JD. Sound Stress-Induced Long-Term Enhancement of Mechanical Hyperalgesia in Rats Is Maintained by Sympathoadrenal Catecholamines. *J Pain*. 2009;10(10):1073-1077. doi:10.1016/j.jpain.2009.04.005
11. Adler GK, Manfredsdottir VF, Creskoff KW. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(4):289-298.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095464>. Accessed July 20, 2018.
12. Thieme K, Rose U, Pinkpank T, Spies C, Turk DC, Flor H. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res*. 2006;61(5):671-679. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.07.004
13. Coppens E, Van Wambeke P, Morlion B, et al. Prevalence and impact of childhood adversities and post-traumatic stress disorder in women with fibromyalgia and chronic widespread pain. *Eur J Pain*. 2017;21(March). doi:10.1002/ejp.1059
14. Wingenfeld K, Heim C, Schmidt I, Wagner D, Meinlschmidt G, Hellhammer DH. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med*. 2008;70(1):65-72.  
doi:10.1097/PSY.0b013e31815ff3ce
15. Nilsen KB, Sand T, Westgaard RH, et al. Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients. *Eur J Pain*. 2007;11(7):743-755. doi:10.1016/j.ejpain.2006.11.004
16. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar Á, Martín-Vázquez M, Duschek S. Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med*. 2010;72(5):462-470.  
doi:10.1097/PSY.0b013e3181da91f1
17. Naschitz JE, Rozenbaum M, Fields MC, et al. Cardiovascular reactivity in fibromyalgia: evidence for pathogenic heterogeneity. *J Rheumatol*. 2005;32(2):335-

339. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693096>. Accessed February 14, 2020.
18. González-Gutierrez JL, Alonso-Fernández M, Pompa B, Carretero I, Nieto-Bona M, López-López A. Cardiovascular responses of women with fibromyalgia to a laboratory stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter? *Pain Med (United States)*. 2019;20(5):988-999. doi:10.1093/pmj/pny210
19. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114(1-2):295-302. doi:10.1016/j.pain.2004.12.032
20. Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med*. 2001;2(3):208-215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102253>. Accessed July 20, 2018.
21. Crettaz B, Marziniak M, Willeke P, et al. Stress-Induced Allodynia - Evidence of Increased Pain Sensitivity in Healthy Humans and Patients with Chronic Pain after Experimentally Induced Psychosocial Stress. *PLoS One*. 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0069460
22. Nilsen KB, Westgaard RH, Stovner LJ, Helde G, Rø M, Sand TH. Pain induced by low-grade stress in patients with fibromyalgia and chronic shoulder/neck pain, relation to surface electromyography. *Eur J Pain*. 2006;10(7):615-627. doi:10.1016/j.ejpain.2005.10.001
23. Al'Absi M, Petersen KL. Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women. *Pain*. 2003;106(3):285-295. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14659511>. Accessed July 20, 2018.
24. Mechlin MB, Maixner W, Light KC, Fisher JM, Girdler SS. African Americans Show Alterations in Endogenous Pain Regulatory Mechanisms and Reduced Pain Tolerance to Experimental Pain Procedures. *Psychosom Med*. 2005;67(6):948-956.

doi:10.1097/01.psy.0000188466.14546.68

25. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press; 1977.
26. Bernstein D, Fink L. Manual for the childhood trauma questionnaire. *Psychol Corp*. 1998.
27. Nijenhuis ERS, Van der Hart O, Kruger K. The psychometric characteristics of the traumatic experiences checklist (TEC): First findings among psychiatric outpatients. *Clin Psychol Psychother*. 2002;9(3):200-210. doi:10.1002/cpp.332
28. DeLongis A, Folkman S, Lazarus RS. The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *J Pers Soc Psychol*. 1988;54(3):486-495. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3361420>.
29. Sarason IG, Johnson JH, Siegel JM. Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *J Consult Clin Psychol*. 1978;46(5):932-946. doi:10.1037/0022-006X.46.5.932
30. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *BDI-II, Beck Depression Inventory : Manual.*; 1996.
31. García Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradiel N, Montero J, Moreno S. [Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(13):487-492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007576>. Accessed July 26, 2018.
32. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. PCS 原文 pubmed なし .pdf. *Psychol Assess*. 1995;7(4):524-532.
33. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1970.
34. Gownwald D. Paced Auditory Serial-Addition Task: A Measure of Recovery from Concussion. *title. Percept Mot Skills*. 1977;44(2):367-373.

35. Birkett MA. The Trier Social Stress Test Protocol for Inducing Psychological Stress. *J Vis Exp.* 2011;(56). doi:10.3791/3238
36. Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain.* 2005;114(3):372-385. doi:10.1016/j.pain.2004.12.035
37. Kirschbaum C, Prüssner JC, Stone AA, et al. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med.* 1995;57(5):468-474. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8552738>. Accessed July 25, 2018.
38. Weisenberg M, Aviram O, Wolf Y RN. Relevant and irrelevant anxiety in the reaction to pain. *Pain.* 1984;(20):371-383.
39. Cathcart S, Pritchard D. Reliability of pain threshold measurement in young adults. *J Headache Pain.* 2006;7(1):21-26. doi:10.1007/s10194-006-0265-7
40. Cathcart S, Petkov J, Pritchard D. Effects of induced stress on experimental pain sensitivity in chronic tension-type headache sufferers. *Eur J Neurol.* 2008;15(6):552-558. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02124.x
41. Geisser ME, Gracely RH, Giesecke T, Petzke FW, Williams DA, Clauw DJ. The association between experimental and clinical pain measures among persons with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain.* 2007;11(2):202-207. doi:10.1016/j.ejpain.2006.02.001
42. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain.* 2006;123(3):231-243. doi:10.1016/j.pain.2006.01.041
43. Martínez-Martínez L, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue

- Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis. *JCR J Clin Rheumatol.* 2014;20(3):146-150. doi:10.1097/RHU.0000000000000089
44. Gelfand S. The relationship of experimental pain tolerance to pain threshold. *Can J Psychol Can Psychol.* 1964;18(1):36-42. doi:10.1037/h0083283
45. Harris G, Rollman GB. The validity of experimental pain measures. *Pain.* 1983;17(4):369-376. doi:10.1016/0304-3959(83)90168-9
46. Burns JW, Bruehl S, Caceres C. Anger management style, blood pressure reactivity, and acute pain sensitivity: evidence for "Trait x Situation" models. *Ann Behav Med.* 2004;27(3):195-204. doi:10.1207/s15324796abm2703\_7
47. Logan H, Lutgendorf S, Rainville P, Sheffield D, Iverson K, Lubaroff D. Effects of stress and relaxation on capsaicin-induced pain. *J Pain.* 2001;2(3):160-170. doi:10.1054/jpai.2001.21597
48. Koh CW, Drummond PD. Dissociation between pain and the nociceptive blink reflex during psychological arousal. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(4):851-854. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.004
49. Del Giudice M, Hinnant JB, Ellis BJ, El-Sheikh M. Adaptive patterns of stress responsivity: a preliminary investigation. *Dev Psychol.* 2012;48(3):775-790. doi:10.1037/a0026519
50. Naschitz JE, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Cardiovascular response to upright tilt in fibromyalgia differs from that in chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1356-1360. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409131>. Accessed September 14, 2018.
51. Higgins NM, Hughes BM. Individual differences in the impact of attentional bias training on cardiovascular responses to stress in women. *Anxiety, Stress Coping.* 2012;25(4):381-395. doi:10.1080/10615806.2011.616956

52. Franzen J, Brinkmann K. Blunted cardiovascular reactivity in dysphoria during reward and punishment anticipation. *Int J Psychophysiol.* 2015;95(3):270-277. doi:10.1016/J.IJPSYCHO.2014.11.007
53. Defrin R, Schreiber S, Ginzburg K. Paradoxical Pain Perception in Posttraumatic Stress Disorder: The Unique Role of Anxiety and Dissociation. *J Pain.* 2015;16(10):961-970. doi:10.1016/j.jpain.2015.06.010
54. Simeon D, Knutelska M, Yehuda R, Putnam F, Schmeidler J, Smith LM. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Dissociative Disorders, Post-Traumatic Stress Disorder, and Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry.* 2007;61(8):966-973. doi:10.1016/j.biopsych.2006.07.030
55. Morgan CA, Hazlett G, Wang S, Richardson EG, Schnurr P, Southwick SM. Symptoms of Dissociation in Humans Experiencing Acute, Uncontrollable Stress: A Prospective Investigation. *Am J Psychiatry.* 2001;158(8):1239-1247. doi:10.1176/appi.ajp.158.8.1239
56. Ludäscher P, Valerius G, Stiglmayr C, et al. Pain sensitivity and neural processing during dissociative states in patients with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a pilot study. *J Psychiatry Neurosci.* 2010;35(3):177-184. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420768>. Accessed September 27, 2018.
57. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(2):77-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041327>. Accessed October 1, 2018.
58. Berkol T, Balcioglu Y, Kirlioglu S, Erensoy H, Vural M. Dissociative features of fibromyalgia syndrome. *Neurosciences.* 2017;22(3):198-204. doi:10.17712/nsj.2017.3.20160538

59. Murray J, Ehlers A, Mayou RA. Dissociation and post-traumatic stress disorder: Two prospective studies of road traffic accident survivors. *Br J Psychiatry*. 2002;180(APR.):363-368. doi:10.1192/bjp.180.4.363
60. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2003;129(1):52-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12555794>. Accessed October 5, 2018.
61. Eccleston C. Chronic pain as embodied defence: implications for current and future psychological treatments. *Pain*. 2018;159:S17-S23. doi:10.1097/j.pain.0000000000001286
62. Bansevicius D, Westgaard RH, Stiles T. EMG activity and pain development in fibromyalgia patients exposed to mental stress of long duration. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(2):92-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11324796>. Accessed September 17, 2018.
63. Thieme K, Turk DC, Gracely RH, Maixner W, Flor H. The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *J Pain*. 2015;16(2):186-196. doi:10.1016/j.jpain.2014.11.009
64. Moeller-Bertram T, Strigo IA, Simmons AN, Schilling JM, Patel P, Baker DG. Evidence for Acute Central Sensitization to Prolonged Experimental Pain in Posttraumatic Stress Disorder. *Pain Med*. 2014;15(5):762-771. doi:10.1111/pme.12424
65. Schmahl C, Meinzer M, Zeuch A, et al. Pain sensitivity is reduced in borderline personality disorder, but not in posttraumatic stress disorder and bulimia nervosa. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11(2 PART 2):364-371. doi:10.3109/15622970701849952
66. Defrin R, Ginzburg K, Solomon Z, et al. Quantitative testing of pain perception in subjects with PTSD – Implications for the mechanism of the coexistence between

- PTSD and chronic pain. *Pain*. 2008;138(2):450-459. doi:10.1016/j.pain.2008.05.006
67. Diener SJ, Wessa M, Ridder S, et al. Enhanced stress analgesia to a cognitively demanding task in patients with posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2012;136(3):1247-1251. doi:10.1016/j.jad.2011.06.013
68. Prip K, Persson AL, Sjölund BH. Pain when walking: Individual sensory profiles in the foot soles of torture victims - A controlled study using quantitative sensory testing. *BMC Int Health Hum Rights*. 2012;12(1). doi:10.1186/1472-698X-12-40
69. Mostoufi S, Godfrey KM, Ahumada SM, et al. Pain sensitivity in posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders: A preliminary case control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2014;13(1). doi:10.1186/s12991-014-0031-1
70. Vaegter HB, Andersen TE, Harvold M, Andersen PG, Graven-Nielsen T. Increased Pain Sensitivity in Accident-related Chronic Pain Patients with Comorbid Posttraumatic Stress. *Clin J Pain*. 2018;34(4):313-321. doi:10.1097/AJP.0000000000000543
71. Kraus A, Geuze E, Schmahl C, et al. Differentiation of pain ratings in combat-related posttraumatic stress disorder. *Pain*. 2009;143(3):179-185. doi:10.1016/j.pain.2008.12.018
72. Mickleborough MJS, Daniels JK, Coupland NJ, et al. Effects of trauma-related cues on pain processing in posttraumatic stress disorder: An fMRI investigation. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(1):6-14. doi:10.1503/jpn.080188

# ESTUDIO TRES

## **STRESS-RECOVERY STATE IN FIBROMYALGIA PATIENTS AND HEALTHY PEOPLE. RELATIONSHIP WITH THE CARDIOVASCULAR RESPONSE TO STRESS IN LABORATORY CONDITIONS.**

Published in: Matías, B., López-López, A., Alonso, M., Vargas, E. & González, J.L. (2020). Stress-recovery state in fibromyalgia patients and healthy people. Relationship with the cardiovascular response to stress in laboratory conditions. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9), 1-15.

<https://doi.org/10.3390/ijerph17093138>

**Índice de impacto JCR:** 2.468



# **7. Estudio Tres: Stress-Recovery State in Fibromyalgia Patients and Healthy People. Relationship with the Cardiovascular Response to Stress in Laboratory Conditions.**

## **7.1 Abstract**

The current study's objective was to determine the relationship between stress-recovery state and cardiovascular response to an acute stressor in a sample of female fibromyalgia patients in comparison with a control group of healthy participants. The laboratory procedure was completed by 36 participants with fibromyalgia and by 38 healthy women who were exposed to an arithmetic task with harassment while blood pressure and heart rate were measured during task exposure.

**Keywords:** fibromyalgia; stress-recovery state; sympathetic nervous system; stress; cardiovascular response

## **7.2 Introduction**

In recent decades, stress-recovery processes (e.g. sleep, motivated behavior like eating and drinking, or goal-oriented components like relaxation and meeting friends) have gained prominence as mechanisms necessary to the proper functioning of the stress response system [1-2]. Various studies have shown them to be linked to positive outcomes, for example, resilience or vigor and with a minor presence of negative conditions such as depression, anxiety, anger, fatigue, negative affect or confusion [2]. Overall, the presence of a good stress-recovery state (a balance between exposure to sources of stress and the benefit of major sources of recovery), has been noted as a prerequisite to coping well with stressors from a physiological point of view [1,3]. In this sense, dysfunctional physiological responses against

stressors are well-known predictors of poor health. Specifically, this is the case with an excessive or insufficient cardiovascular response against stress, which has been shown to be associated with poorer perceived health [4] and a greater presence of pain [5-6].

On the basis of the relationship described above between healthy people's prevalent stress-recovery state and their capacity to respond to acute stressors, Kallus and Kellmann have pointed out the importance of recovery in everyday life [1, 3]. However, little is known about the role of the stress-recovery state when chronic dysregulation of the physiological stress response occurs. This would be the case of pathologies such as irritable bowel, chronic fatigue syndrome, migraine headaches, depression, posttraumatic stress disorder or fibromyalgia [7]. In such circumstances, partial or complete autonomy of the physiological stress response may be hypothesized as stress dysregulation involves changes in the ability to respond to the inputs that persist on an ongoing basis. Consequently, it is expected that a partial or complete disconnection between the individual stress-recovery state and the physiological response to stress may be observed in sufferers of these disorders, compared to healthy people.

Fibromyalgia (FM) is a chronic disease characterized by fatigue and widespread pain in the muscles and connective tissues. It is seen as a stress-related disorder characterized by the presence of adverse life events, such as emotional, physical and sexual abuse in childhood and adulthood, as well as by a life history of chronic stress [8-9]. It has been observed that the physiological response to stress is altered in FM, basically resulting in a fundamental and persistent loss of adaptability as a result of the exhaustion of the system [5]. This alteration has been presented as a shift from a state of hyperfunction to one of hypofunction, leading finally to an inability to respond to future mental and physical stressors. Thus, reduced cortisol levels and increased autonomic activity have been observed at basal periods, in

parallel with a blunted autonomic activity (hyporeactivity) under stress conditions [10]. As a chronic response extended over time, this hyporeactivity may be associated with a global functional independence from daily sources of stress and recovery. In other words, it would be expected that both stress and recovery sources may no longer be able to influence the physiological response to acute stressors of these patients. However, in a study by Bojner-Horwitz et al. [10], a blunted circadian cortisol rhythm in fibromyalgia patients was restored to normal after a period of dance therapy (a form of recovery process), indicating that the link between the functioning of the stress response and the exposure to recovery processes may be maintained. If this were the case, promoting recovery processes could mean an improvement in the life quality of these people, as it is already the case in healthy people. In consequence, the lines of treatment to be followed with fibromyalgia patients could be different and even divergent, which would lead to a rethinking of the therapeutic approach to stress management for these patients.

Thus, the present study examines the possible differences existing in the relationship between stress and recovery processes and cardiovascular response to a laboratory-induced, trauma-unrelated stressor in a sample of female FM patients and a control group of healthy participants.

## 7.3 Material and methods

### ***7.3.1 Participants***

The laboratory procedure was completed by 36 participants diagnosed with FM, according to the American College of Rheumatology criteria [11], and by 38 healthy women. All participants were Caucasian and lived in the Community of Madrid. In the healthy group, most participants had completed secondary or higher education (84%) and the most frequent marital status was married (84.2%). The FM group had a similar profile, with most people

having completed secondary or higher education (73%) and being married (72%). The inclusion criteria for both groups were: aged between 25 and 65, normal or corrected-to-normal vision, and the ability to read and write in Spanish to eighth-grade equivalent level. General exclusion criteria were: Body Mass Index higher than 30 (increased risk of cardiovascular disease), significant acute or chronic medical or psychiatric disorders (aside from FM in the FM sample), current regimens of psychoactive medication (except low-dose benzodiazepines –10mg of diazepam per day or equivalent– and tricyclic antidepressants – 50mg of amitriptyline per day or equivalent) to reduce the risk of potential effects on arterial blood pressure and heart rate [12], and incompatible life circumstances such as night working, lactation or recent surgery. An additional specific exclusion criterion for patients with FM was the presence of other pain disorders previous to FM diagnosis. Participants were also excluded from the healthy control group when a self-reported history of chronic pain was presented, or pain was reported at the time of the study.

In our case, beyond the final sample of 74 participants, 26 potential participants were excluded from the group of healthy controls on the grounds of a self-reported history of chronic pain (epicondylitis, disc herniation or similar). Three potential patients were excluded from the FM group, one of them as a consequence of using fentanyl patches, and the other two due to high doses of tricyclic antidepressants.

The sample size was sufficient to detect a medium effect size ( $\delta=0.15$ ) in moderation analysis with a target power of 0.80, which is adequate following Cohen's guidelines for small, medium and large effects [13].

The mean age of FM participants was 53.81 years ( $SD=8.23$ ), and time since first pain symptoms was 18.81 years ( $SD=13.47$ ). Pain intensity mean was 6.45 ( $SD=8.23$ ) on a scale of 0 ("no pain") to 10 ("pain as bad as you can imagine"). The mean age of the healthy controls

subsample was 48.66 years (SD=8.42). Women diagnosed with fibromyalgia were recruited from the Association of Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome of the Community of Madrid (AFINSYFACRO) and from the pain management unit at Hospital Foundation of Alcorcón. Healthy controls were recruited among the parents of students at a Madrid university.

All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of researcher's work center (PSI2010-21888).

### ***7.3.2 Questionnaire measures***

Pain intensity was measured by calculating the average of four numerical rating scales from 0 ("no pain") to 10 ("pain as bad as you can imagine") for the conditions of "worst pain", "least pain" and "average pain", as well as for "current pain". These scales are included in the Brief Pain Inventory, which has been recommended as a core pain measure by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) [14].

Participants' past and present stress experience was evaluated by a set of instruments. First, severity of childhood abuse and neglect was evaluated with the Childhood Trauma Questionnaire-short form (CTQ-SF), which was created to address the need for reliable and valid assessment of a broad range of maltreatment [15]. Second, total presence of potentially traumatizing experiences and their severity were assessed by means of the Traumatic Experiences Checklist (TEC) [16]. Third, daily hassles and daily uplifts were measured with the Hassles and Uplifts Scale (HSUP) [17]. This measure includes evaluations of positive and negative events occurring in each person's daily life defined as "hassles" and "uplifts" (e.g.

meeting deadlines or goals at work, enough money for necessities, taking care of paperwork, etc.). Finally, the frequency of significant life changes (e.g. marriage, confinement in jail or comparable institution, death of spouse, etc.) and their negative and positive impacts on the participants were evaluated using the Life Experiences Survey (LES) [18].

Participants were asked to rate their level of emotional arousal during the laboratory session using three unipolar visual analogue scales (VAS) for anxiety, sadness and anger, with two anchors labeled “no anxiety/sadness/anger” and “severe anxiety/sadness/anger”. The validity of VAS for measuring emotional states has been widely recognized for some time [19-20].

Expectations about how stressful the participants would find the task were assessed immediately before attempting it using a 7-point Likert scale with 1 representing “not stressing” and 7 representing “very stressing”. At the same time, beliefs about their perceived ability to successfully tackle the task were assessed using a 7-point Likert scale with 1 representing “not competent at all” and 7 representing “competent”. Measuring efficacy expectations by means of single-item Likert-type responses has been used successfully in previous research [21].

Finally, the stress-recovery state was evaluated with the Recovery-Stress Questionnaire (REST-Q) [22]. It evaluates different stress-recovery state factors grouped in twelve scales that give information about both demanding conditions, namely “sources of stress” or “stress processes” (general, social and emotional stress, conflicts, fatigue, lack of energy and physical complaints) and rest or recovery activities performed during the last three to four days, namely “sources of recovery” or “recovery processes” (success, social recovery, physical recovery, general well-being and sleep quality). These scales can be grouped into two basic factors: “General Stress” (which captures most of the variance in the level of exposure to

sources and processes of stress) and “General Recovery” (which captures most of the variance in the level of exposure to sources and processes of recovery). The general stress factor covers two subfactors in turn, named “general/emotional stress” and “performance-related/work-related stress”. The questionnaire is composed of 48 items whose frequency is rated on a 7-point scale: 0 (never), 1 (seldom), 2 (sometimes), 3 (often), 4 (more often), 5 (very often) and 6 (always). Some examples of items for the three main factors are: General recovery (e.g. “I visited some close friends”, “I had a satisfying sleep”, “I felt as if I could get everything done”, “I made important decisions”), General/emotional stress (e.g. “I was fed up with everything”, “I felt anxious or inhibited”, “I was angry with someone”, “I was in a bad mood”) and Performance-related/work-related stress (e.g. “I worried about unresolved problems”, “I was tired from work”, “I had difficulties in concentrating”, “I felt physically exhausted”). The REST-Q possesses adequate reliability and validity [1, 23].

Specifically, from a theoretical point of view, REST-Q is based on a biopsychosocial approach to stress. It integrates the classic Lazarus and Folkman's transactional model of stress [24] with a new action-oriented approach where availability of resources is pivotal. In this way, Kallus and Kellmann [25] highlight the role of recovery, which should not be understood as a passive process, but as an active and independent phenomenon that allows resources to be continuously available to cope with stressors. Thus, recovery is not only an active ingredient of stress perception. Instead, it also refers to the availability of those resources that will influence coping from a physiological and psychological point of view.

### **7.3.3 Body mass index**

Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of participants' height to weight using the formula  $BMI = (\text{weight in kilograms}) / (\text{height in meters})^2$ .

### **7.3.4 Cardiovascular recording**

Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (SDP) and heart rate (HR) were measured using beat-to-beat digital plethysmography (Finometer®, Finapres Medical Systems BV (FMS), Amsterdam, The Netherlands). The inflatable blood pressure cuff was placed on the third finger of the nondominant hand. The Finometer computed all cardiovascular variables using Beatscope Easy®. Finometer has been shown to track intra-arterial readings extremely well, even during sudden changes of blood pressure (BP) and heart rate (HR) [26], making it a useful tool for cardiovascular reactivity and recovery testing. In addition, as a beat-to-beat technique it is extremely reliable because of the large number of blood pressure and heart rate measurements that are averaged [27].

### **7.3.5 Stress task: mental arithmetic with harassment**

Participants were asked to count backwards by thirteen as quickly and accurately as possible, starting from 2036. The specific instruction was “The task you are going to do next is to count backwards by thirteen from the number 2036. You have to do it as quickly and accurately as possible. I'll tell you through the intercom when you can start”. While the participants counted backwards, they were harassed and interrupted repeatedly by the experimenter. The timing and content of these interruptions were standardized and independent of the participant's performance. Specifically, there were three interruptions at 30 seconds, 90 seconds and 120 seconds. In the first one, the comment was “You are going to have to start again but, this time, you will count by sevens to make it easier for you”, in the second one it was “You are going to start counting again from 2036 by sevens because you're making some mistakes that don't allow us to continue” and in the last one it was “You are going to repeat it one more time and, if you do not speed up, we are not going to be able to use your data”. Negative verbal harassment of this sort has shown a high capacity to generate cardiovascular response due to the emotional component associated with the implicit feeling

of uncontrollability and social evaluation that is implicit [28–30]. The stress task lasted three minutes.

### ***7.3.6 Procedure***

The laboratory sessions took place between 10:00 and 14:00. Once written informed consent, self-assessment questionnaire and affect ratings were provided (including REST-Q), participants were fitted with a finger blood pressure cuff while seated in a comfortable armchair. They were then asked to remain quiet during a 12-minute baseline rest period with the experimenter out of the room, which is sufficient time to ensure adequate stability for the measurement [31]. Shortly after this baseline period, the experimenter gave the instructions for the mental arithmetic task and asked participants to report their expectations regarding the stress potential of the arithmetic task and their competence to accomplish it. The experimenter then left the room and when the participants finished the task (3 minutes), returned to take off the finger blood pressure cuff and ask them to complete the affect questionnaire again.

For the statistical analyses, baseline values were computed as the mean of individual systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate measurements taken during the final five minutes of the initial rest period. Reactivity values were computed as the mean of the individual measurements taken during the three minutes of the arithmetic task performance minus the mean of baseline values.

### ***7.3.7 Statistical analysis***

#### ***7.3.7.1 Preliminary analyses***

Data were analyzed using SPSS 22 Statistical Software (IBM, Chicago, IL). All reported results were considered to be significant at the  $p \leq 0.05$  level and were considered a trend toward significance at  $p \leq 0.10$ . All data were tested for the presence of outliers prior to analysis (no outliers were detected), and tested for normality using Kolmogorov-Smirnov and

Shapiro-Wilks tests. As some variables had non-normal distributions, the non-parametric Mann–Whitney U test was used systematically to examine for potential differences among both groups in sociodemographic and clinical characteristics (age and pain intensity). When differences emerged in any of these characteristics, transformations were made as required to allow inclusion as covariates in all remaining models and adjust for these differences.

Finally, to establish the self-reported stress levels of the sample and the potential differences among both groups in the three REST-Q factors (General/emotional stress, Performance-related/work-related stress, and General recovery), the non-parametric Mann–Whitney U test was again used.

#### *7.3.7.2 Cardiovascular responses to the stressor task*

In order to control potentially relevant variables and because the sample was sufficient to use the F test, which is robust against possible Type 1 and Type 2 errors, ANCOVA and mixed ANOVA were carried out for the analyses of this section.

Mixed ANOVA was employed to ascertain the effectiveness of the arithmetic task in eliciting mood change (sadness, anxiety and anger) and cardiovascular response change (SBP, DBP and HR), as well as to examine for potential differences between groups at baseline and in the possible changes caused by the task.

ANCOVA was used to test for potential differences in the participants' expectations of how stressful they would find the task, as well as in their perceived ability to successfully tackle the task before proceeding.

### *7.3.7.3 Influence of stress-recovery processes on the cardiovascular response*

With the goal of examining how stress-recovery processes influenced the cardiovascular response to an acute stressor in both groups, moderation analyses with the macro PROCESS of SPSS were performed [32]. This macro was used because it employs a bootstrapping method which does not require the variables to fit a normal distribution.

The three factors of the REST-Q questionnaire (General/emotional stress, Performance-related/work-related stress, and General recovery) were used specifically as individual predictor variables and the group as a moderator variable (FM group and control group). Moderation analyses were performed for systolic pressure, diastolic pressure and heart rate at the baseline level and the response to the stressor task (reactivity). As specified in the preceding section, the previously specified potential covariates were controlled if necessary.

Prior to the analysis, change scores for reactivity levels were computed using the difference between the mean of the task period and the mean of the baseline period. Raw change scores rather than residualized change scores were used, as recommended by Llabre et al. [33]. In addition, this method allowed us to control for possible influences of the baseline variables in the reactivity moderations.

## **7.4 Results**

### *7.4.1 Preliminary analyses*

Non-parametric comparisons to examine for possible differences in the baseline of both groups showed that significant differences in marital status, BMI, education level and number of children in their care did not exist. However, the average age of the FM group was significantly higher than that of the control group ( $U= 433.500$ ;  $p=0.007$ ). For this reason, a square-root transformation of this variable was performed to obtain normality.

As expected, the FM group scored significantly higher than the control group in pain intensity, with averages on a scale from 0 to 5 of 2.22 (SD=1.35) and 0.23 (SD= 0.49) respectively ( $U=83$ ;  $p=0.000$ ).

As expected, the two groups had significantly different scores on most of the scales to measure stress, as can be seen in Table 7.1, except in positive impact of life changes (LES positive change score). Comparisons between groups showed that the FM group scored higher than the control group on severity of childhood abuse and neglect (CTQ), total presence of potentially traumatizing experiences (TEC total presence score), total severity of trauma (TEC total severity score), daily hassles (HSUP), occurrence of significant life changes (LES frequency) and negative impact of life changes (LES negative change score). The FM group scored lower than the control group on daily uplifts (HSUP).

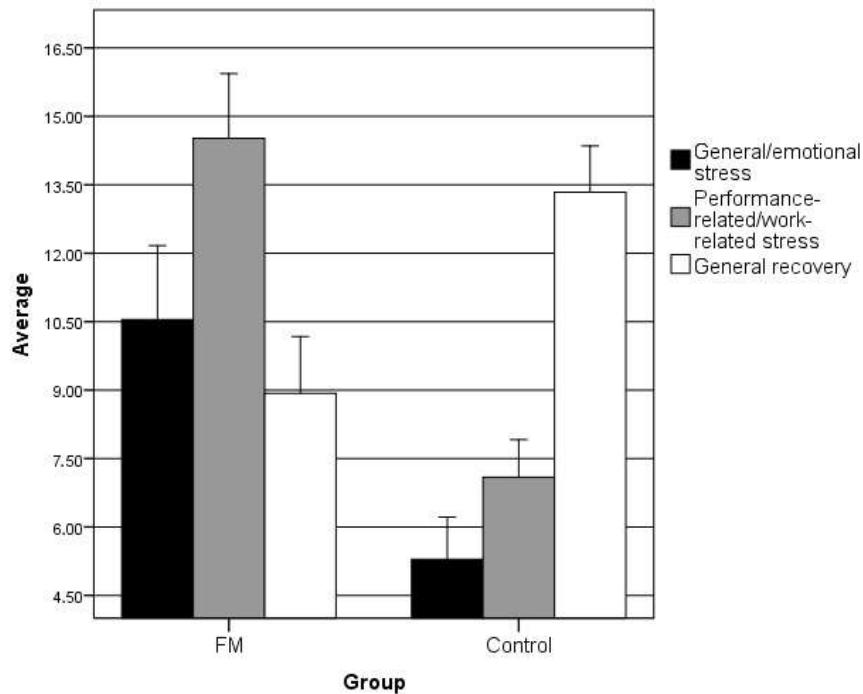
**Table 7.1.** U Mann-Whitney Test results for the significant differences between groups in the frequency and impact of traumatic experiences, life events and daily situations.

	Fibromyalgia			Controls			U Mann-Whitney
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
Severity of childhood abuse and neglect (CTQ)	49.95	17.24	46	41.21	11.51	38.5	440**
Potentially traumatizing experiences (TEC)							
Total presence	7.03	4.36	7	3.76	2.93	3	358.500***
Total severity	3.78	3.24	3	1.74	1.84	1	382.500**
Hassles and uplifts (HSUP)							
Hassles	40.33	21.99	40.5	28.66	17.09	25	460*
Uplifts	45.61	19.57	45	60.45	26.44	60	469*
Occurrence of significant life changes (LES)							
Frequency	6.94	3.63	6.5	3.84	3.61	3	365.500**
Negative change	-10.05	7.01	-11	-4.26	4.06	-3	346.500***
Positive change	3.89	4.06	3	2.82	3.95	2	539

\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \*\*\* $p<0.001$

In the REST-Q factors, the FM group showed significantly higher scores than the control group in the factors of “General/emotional stress” ( $U= 213.500$ ;  $p<0.001$ ) and “Performance-

related/work-related stress" ( $U = 101.500$ ;  $p < 0.001$ ), but lower scores in "General Recovery" ( $U = 225$ ;  $p < 0.001$ ), as can be seen in Figure 7.1.



**Figure 7.1.** Average score of the groups in each of the REST-Q factors. As expected, stress levels were higher in the FM group and the recovery levels were higher in the healthy group

#### 7.4.2 Cardiovascular responses to the stressor task

In the following analyses, only age was included as a covariate according to the preliminary analyses performed.

Regarding the mood variables, the mixed ANOVA showed a main time effect (baseline-task) for the following moods: anxiety ( $F(1,69) = 203.420$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = 0.747$ ), sadness ( $F(1,69) = 21.209$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = 0.235$ ), and anger ( $F(1,69) = 42.127$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = 0.379$ ). Specifically, participants reported being sadder, angrier and more anxious during the speech task compared to baseline. The interaction effect between time and group was not significant for any of mood variables, so no significant differences were observed between the groups in the three measures of mood change: anxiety ( $F(1,69) = 3.508$ ;  $p = 0.065$ ;  $\eta^2 =$

0.048), sadness ( $F(1,69) = 0.317$ ;  $p = 0.576$ ;  $\eta^2 = 0.005$ ), and anger ( $F(1,69) = 0.075$ ;  $p = 0.785$ ;  $\eta^2 = 0.001$ ). However, a certain tendency close to significance was observed in anxiety, with the highest values belonging to the control group.

At the cardiovascular level, the mixed ANOVA revealed that the individual main time effect (baseline-task) was significant on systolic blood pressure ( $F(1,72) = 167.045$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = 0.699$ ), diastolic blood pressure ( $F(1,72) = 213.828$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = 0.748$ ) and heart rate ( $F(1,72) = 210.843$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta^2 = 0.745$ ). Specifically, participants reported higher scores in all three during the task than at baseline.

Regarding cardiovascular baseline scores, no significant differences were founded in any variable examined between the groups: SBP ( $F(1,72) = 0.287$ ;  $p = 0.594$ ;  $\eta^2 = 0.004$ ); DBP ( $F(1,72) = 1.364$ ;  $p = 0.247$ ;  $\eta^2 = 0.019$ ); HR ( $F(1,72) = 2.062$ ,  $p = 0.155$ ;  $\eta^2 = 0.03$ ). In relation to the interaction between time and group, a significant effect on both systolic blood pressure  $F(1,72) = 6.889$ ;  $p = 0.011$ ;  $\eta^2 = 0.087$  and heart rate ( $F(1,72) = 14.704$ ,  $p = 0.000$ ;  $\eta^2 = 0.170$ ) was observed. Therefore, significant differences were observed between the groups in both measurements, with a higher change for the control group scores.

In relation to their expectations regarding how stressful they would find the task  $F(1,72) = 0.743$ ;  $p = 0.392$ ;  $\eta^2 = 0.010$ , as well as their perceived ability to tackle the task successfully  $F(1,72) = 0.020$ ;  $p = 0.887$ ;  $\eta^2 = 0.000$ , the ANCOVA test did not show significant differences between the groups in either of the two variables.

#### ***7.4.3 The group as a moderating factor in the relationship between stress-recovery processes and cardiovascular response***

Different moderation analyses were performed for baseline and reactivity measurements, as can be seen in Tables 7.2 and 7.3, respectively. This was done for the purpose of seeing if the stress-recovery state had an influence only in the cardiovascular reactivity period or also

in the cardiovascular baseline period. It should be noted that given the previous analyses described, it was only appropriate to include age as a covariate for the analysis of the group's moderating role on the relationship between Performance-related/work-related stress factor and systolic blood pressure. This made it possible to appreciate that the baseline measurements had no moderating effects. However, for reactivity measurements, three moderating effects of the group were identified, two of them for the relationship with the Performance-related/work-related stress factor ( $\text{Beta} = 1.78$  for SBP and  $\text{Beta} = 1.10$  for DBP) and the other for the relationship with the General recovery factor ( $\text{Beta} = 0.94$  for HR).

**Table 7.2.** Moderation analyses results for the prediction of SBP, DBP and HR at baseline

	SBP <sup>1</sup>					DBP <sup>2</sup>					HR <sup>3</sup>				
	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)
General stress	-0.24	0.55	-0.44(0.66)	-	-	0.26	0.38	0.69(0.49)	-	-	-0.13	0.37	-0.36(0.72)	-	-
Group	-9.21	8.73	-1.05(0.29)	-	-	1.28	6.02	0.21(0.83)	-	-	-6.79	5.82	-1.17(0.25)	-	-
General stress x Group	0.74	1.12	0.66(0.51)	0.01	0.44(0.51)	-0.72	0.77	-0.94(0.35)	0.01	0.88(0.35)	0.49	0.74	0.67(0.51)	0.01	0.45(0.51)
Performance-related stress	0.57	0.63	0.91(0.36)	-	-	0.46	0.43	1.09(0.28)	-	-	0.28	0.41	0.70(0.49)	-	-
Group	3.76	12.81	0.29(0.77)	-	-	8.55	8.70	0.98(0.33)	-	-	-16.1	8.35	-1.93(0.06)	-	-
Performance-related stress x Group	-1.19	1.25	-1.00(0.34)	0.01	0.91(0.34)	-1.39	0.86	-1.62(0.11)	0.04	2.64(0.11)	0.97	0.82	1.18(0.24)	0.02	1.38(0.24)
General recovery	0.31	0.57	0.55(0.58)	-	-	0.14	0.39	0.35(0.73)	-	-	-0.54	0.38	-1.42(0.16)	-	-
Group	-11.9	14.01	-0.85(0.40)	-	-	-10.5	9.57	-1.10(0.27)	-	-	-5.43	9.14	-0.59(0.55)	-	-
General recovery x Group	0.76	1.14	0.67(0.51)	0.01	0.44(0.51)	0.73	0.79	0.92(0.36)	0.01	0.86(0.36)	-0.05	0.75	-0.06(0.95)	0.00	0.00(0.95)

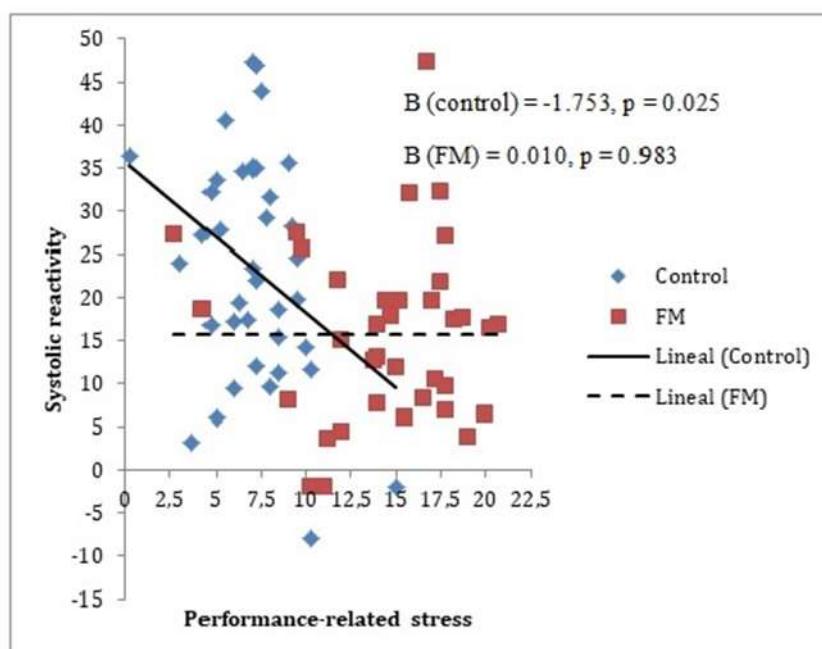
Note: <sup>1</sup>systolic blood pressure; <sup>2</sup>diastolic blood pressure; <sup>3</sup>heart rate;

**Table 7.3.** Moderation analyses results for the prediction of SBP, DBP and HR at reactivity

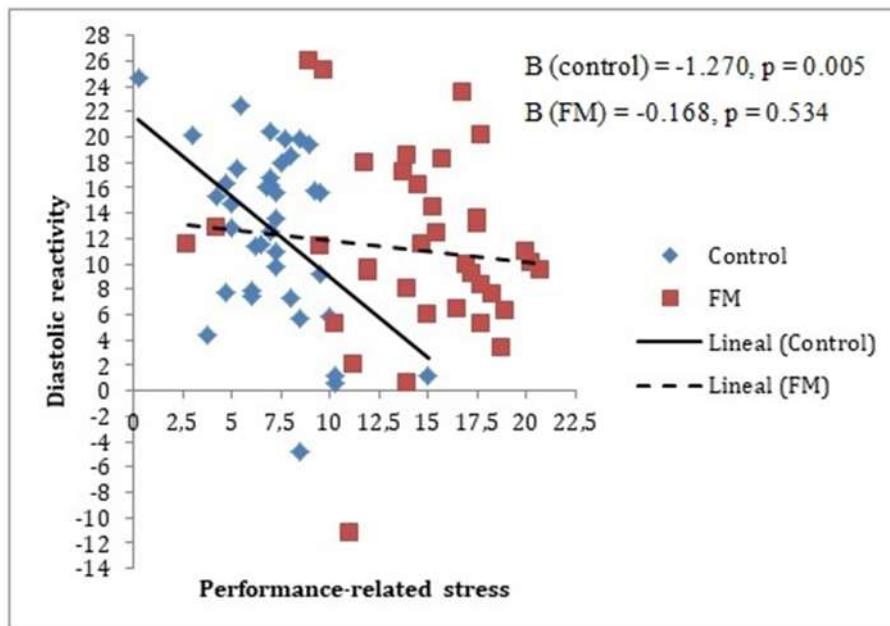
	SBP <sup>1</sup>					DBP <sup>2</sup>					HR <sup>3</sup>				
	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)
General stress	-0.74	0.41	-1.83(0.07)	-	-	-0.37	0.23	-1.57(0.12)	-	-	-0.16	0.23	-0.69(0.49)	-	-
Group	-10.2	6.42	-1.58(0.12)	-	-	-3.83	3.68	-1.04(0.30)	-	-	-6.68	3.60	-1.85(0.07)	-	-
General stress x Group	0.81	0.81	1.00(0.32)	0.01	1.00(0.32)	0.49	0.47	1.05(0.30)	0.01	1.10(0.30)	0.15	0.45	0.32(0.75)	0.00	0.11(0.75)
Performance-related stress	-0.88	0.45	-1.93(0.06)	-	-	-0.72	0.26	-2.79(0.01)	-	-	-0.55	0.25	-2.20(0.03)	-	-
Group	-20.3	9.24	-2.20(0.03)	-	-	-8.06	5.24	-1.54(0.13)	-	-	-11.9	5.18	-2.30(0.02)	-	-
Performance-related stress x Group	1.78	0.91	1.95(0.05)	0.05	3.82(0.05)	1.10	0.52	2.14(0.04)	0.06	4.56(0.04)	0.89	0.50	1.78(0.08)	0.03	3.16(0.08)
General recovery	0.30	0.42	0.72(0.48)	-	-	0.13	0.24	0.55(0.58)	-	-	0.19	0.23	0.82(0.42)	-	-
Group	-19.6	10.19	-1.93(0.06)	-	-	-6.69	5.94	-1.13(0.26)	-	-	-15.9	5.50	-2.89(0.01)	-	-
General recovery x Group	1.20	0.84	1.43(0.16)	0.03	2.04(0.16)	0.48	0.49	0.98(0.33)	0.01	0.58(0.33)	0.94	0.45	2.07(0.04)	0.05	4.29(0.04)

Note: <sup>1</sup>systolic blood pressure; <sup>2</sup>diastolic blood pressure; <sup>3</sup>heart rate;

In Figures 7.2 and 7.3, it can be observed that an increase in the Performance-related/work-related stress factor levels was associated with a decrease in systolic reactivity and diastolic reactivity; this was only the case for the control group, with no relationship between both variables in the FM group.

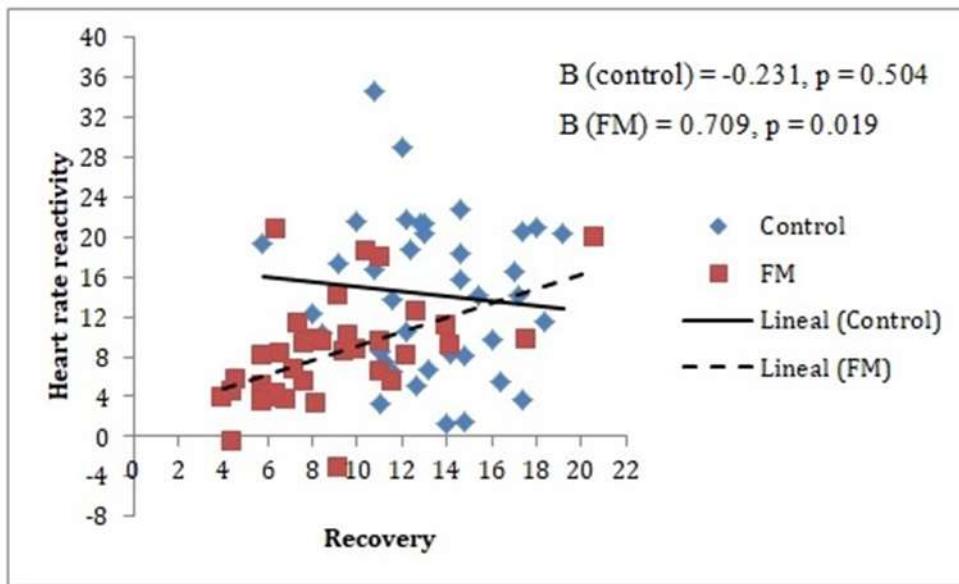


**Figure 7.2.** Group moderating role between a systolic reactivity measure and Performance related stress factor. The reactivity index is represented as the difference between the baseline and the stress measurements (task minus baseline). In the figure, the lines represent raw scores. As can be observed, only in the control group does systolic pressure reactivity decrease significantly when Performance-related stress factor levels increase. Note: FM = fibromyalgia; Systolic reactivity is measured in mmHg = millimeters of mercury.



**Figure 7.3.** Group moderating role between diastolic reactivity measure and Performance related stress factor. The reactivity index is represented as the difference between the baseline and the stress measurements (task minus baseline). In the figure, the lines represent raw scores. As can be observed, only in the control group does diastolic pressure reactivity decrease significantly when Performance-related stress factor levels increase. Note: FM = fibromyalgia; Diastolic reactivity is measured in mmHg = millimeters of mercury.

In the case of the General recovery factor, it was noted how an increase in this factor was related to an increase of heart rate reactivity in the stress task, but only in the FM group. This was not observed in the control group, as can be seen in Figure 7.4.



**Figure 7.4.** Group moderating role between heart rate reactivity measure and General recovery factor. The reactivity index is represented as the difference between the baseline and the stress measurements (task minus baseline). In the figure, the lines represent raw scores. As can be observed, only in the FM group does heart rate reactivity increase significantly when General recovery factor levels increase. Note: FM = fibromyalgia; Heart rate reactivity is measured in bpm = beats per minute.

## 7.5 Discussion

The aim of the current study was to examine how the stress-recovery state (the level of exposure to sources of stress and sources of recovery) was related to the cardiovascular response of a group of female patients with FM, in comparison with a group of healthy women. Both groups were exposed to a mental arithmetic task with harassment, during which their cardiovascular response was measured through systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate.

As expected, the preliminary analyses showed that the FM group had greater impact and frequency of traumatic experiences, life events and daily situations than the control group, as well as a higher number of stress sources in the previous three days, while the control group had a higher number of recovery sources in the same period. In addition, although there was no evidence of a predominant baseline response in the FM group in comparison with the

control group in the cardiovascular analyses, the FM group was observed to have a blunted cardiovascular response to the stress task in systolic blood pressure and heart rate. This result is consistent with the scientific evidence that supports the existence of chronic dysregulation of the response system to stress in people with FM [5].

Regarding the relationship between stress-recovery state and cardiovascular response, no moderation effect by group was observed at baseline for either stress or recovery. However, in the reactivity analyses, something different occurred. A greater presence of stress sources during the three days prior to the laboratory stress task was associated in the control group with a decrease in systolic and diastolic reactivity in laboratory conditions. This circumstance has usually been linked in previous research to potentially suffering from diverse types of diseases [4]. In contrast, the cardiovascular response in the FM group was not linked to a greater or lesser presence of stress during the previous three days.

Regarding the relationship between sources of recovery and cardiovascular reactivity, it was shown that a greater presence of recovery sources was related to a stronger cardiovascular response in the FM group. This result is consistent with previous scientific data showing that a blunted circadian cortisol rhythm in fibromyalgia patients can be restored to normal after a period of dance therapy [10]. Thus, recovery sources seem to work as significant resources for resistance to stressors, which may have significant implications [3,25]. First, beyond the presence or absence of stressors, access to recovery sources may constitute a crucial factor in gaining cardiovascular management of acute stressors by FM sufferers. Second, against the possibility of a complete decoupling between the stress-recovery state and the physiological response to stress of FM patients, a partial dependency between them was still observed, which opens the door to studying recovery sources as a way of regulating the physiological alterations in the stress response of these patients, as evidenced by Bojner-Horwitz, Theorell, and Anderberg [10]. Future research should examine whether

this circumstance may be generalizable to other pathologies characterized by a chronic dysregulation in the stress system.

Some limitations of the present study should be mentioned. First, this study has sufficient power to detect medium-sized differences between groups with regard to their cardiovascular response. These results show the significant role of stress-recovery state in the cardiovascular response to stressors of patients with FM. Nevertheless, greater sample size would have been desirable in order to observe even small differences. Second, cardiovascular responses do not provide a direct measure of sympathetic-adrenal-medullary activation as they are influenced by inputs from multiple systems [34]. This may partially explain the minor discrepancies observed in heart rate and blood responses. Employment of more direct measures of the sympathetic function (e.g. catecholamines) may benefit future studies. Third, despite the fact that the present study has yielded homogeneous evidence with women, such results are not a priori generalizable to men. Diverse psychosocial and biological factors have been proposed to explain the higher prevalence of FM among women, some of them (e.g. hormone related) potentially on the basis of the cardiovascular responses to stressors [35]. Consequently, future studies could replicate this study in men with FM by paying special attention to possible differences in their cardiovascular responses. Fourth, since the cardiovascular effects of therapeutic doses of benzodiazepines are only observable in older patients (e.g.  $\geq 60$  years old) [36], and therapeutic doses of tricyclic antidepressants are correlated with minor increases in systolic and diastolic blood pressure and heart rate [37], it is not expected that the very low therapeutic doses allowed in the present study significantly altered the observed cardiovascular responses. Nevertheless, given the lack of data regarding potential interactions between the use of these substances and the presence of FM in terms of cardiovascular responses, it seems necessary to consider this circumstance in the interpretation of the present results. Fifth, since it is a cross-sectional design, years of illness are expected to influence the

ability to access and use sources of recovery. In this sense, it is unknown how this circumstance may affect the impact of recovery on the reactivity to stress of these patients. For future studies, it could be interesting to use a longitudinal design, with the aim of examining the development of the cardiovascular response to acute stressors by controlling progressive changes in the stress-recovery state. Finally, although mental arithmetic with harassment is assumed to possess some of the elements that define real-life stressors (time and cognitive pressure in combination with frustration and threat to self-esteem) and its use has been the norm in comparable studies, the use of more ecological assessments has been called for [38].

## 7.6 Conclusions

In conclusion, the current study indicates that sources of stress and recovery may act differently on individuals' cardiovascular functioning in response to stress depending on whether they are in an FM or a healthy group. Thus, it was the presence of stress sources in the control group that was related to a decrease in cardiovascular reactivity to acute stressors, while in the FM group, it was the recovery sources that were related to an increase in cardiovascular response to stressors, not the stress sources. Given the need for an adequate and sufficient cardiovascular response in mobilizing the energy to activate the necessary mechanism for managing stressors [39], a hypoactive cardiovascular response may increase the likelihood of suffering other kinds of diseases [4]. In addition, a hypoactive response could be a significant factor in vulnerability to subsequent stress and pain [40-41].

Both in the case of the FM group and in the healthy control group, the present study points to a relationship between a healthy stress-recovery state and an adequate and sufficient cardiovascular response. Specifically, it provides preliminary evidence of the importance of recovery sources and their relationship with the response to stress in FM patients. This opens the door to implementing research lines aimed at analyzing the therapeutic strategy of

fostering recovery as a route to improving the cardiovascular response of patients in acute stress situations. In this sense, together with treatment strategies to reduce stress which are regularly applied in this population (e.g. relaxation, revaluation and managing stressors) [42-43], the efficacy of strategies based on the increase of recovery processes, such as social and leisure activities, rest, or the improvement of sleep quality should be examined. These vital areas are currently an object of intervention for decreasing symptoms and increasing the quality of life in FM patients [44]. However, it is not known whether they have a functional capacity to normalize the cardiovascular response to stressors. In the affirmative case, such training should play a central role in the treatment plan, based on previously modifying overexertion of cognitive schemata and appropriate work on goal selection [45].

**Author Contributions:** Conceptualization, Borja Matias Pompa and José Luis González Gutiérrez; Formal analysis, Borja Matias Pompa and Estefania Vargas Moreno; Funding acquisition, Almudena López López and Miriam Alonso Fernández; Investigation, Borja Matias Pompa, Almudena López López and José Luis González Gutiérrez; Methodology, Almudena López López and José Luis González Gutiérrez; Project administration, Miriam Alonso Fernández; Supervision, Almudena López López; Writing – original draft, Borja Matias Pompa and José Luis González Gutiérrez; Writing – review & editing, Borja Matias Pompa and José Luis González Gutiérrez.

**Funding:** This work was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO), Project PSI2010-21888 “Stress response dysregulation in fibromyalgia and posttraumatic stress,” and by the collaborative research initiative between the Government of the Autonomous Community of Madrid and the Rey Juan Carlos University, Project URJC-CM-2010-CSH-5530 “Rumination, sustained activation and attentional biases in patients with fibromyalgia.”

**Acknowledgments:** We would like to thank the Association of Patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome of the Community of Madrid (AFINSYFACRO) for the help given to carry out this study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that there is no conflict of interest. The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study

## 7.7 References

1. Kallus, W. K. Impact of Recovery in Different Areas of Application. In *Enhancing Recovery: preventing underperfomance in athletes*; Kellmann, M., Ed.; Human Kinetics: Champaign, IL, 2002; pp 283–300.
2. Secades, G.; Barquín, R.; Vega, D. La; Márquez, R. Resiliencia y Recuperación-Estrés En Deportistas de Competición Resilience and Recovery-Stress in Competitive Athletes Resiliência e Recuperação-Estresse Em Atletas de Competição. *Cuad. Psicol. del Deport.* **2017**, *17*, 73–80.
3. Kellmann, M. Preventing Overtraining in Athletes in High-Intensity Sports and Stress/Recovery Monitoring. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2010**, *20*, 95–102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01192.x>.
4. Wright, B. J.; O'brien, S.; Hazi, A.; Kent, S. Increased Systolic Blood Pressure Reactivity to Acute Stress Is Related with Better Self-Reported Health. *Sci. Rep.* **2015**, *4*, 6882. <https://doi.org/10.1038/srep06882>.
5. Thieme, K.; Turk, D. C.; Gracely, R. H.; Maixner, W.; Flor, H. The Relationship among Psychological and Psychophysiological Characteristics of Fibromyalgia Patients. *J. Pain* **2015**, *16* (2), 186–196. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.11.009>.

6. Heidari, J.; Mierswa, T.; Hasenbring, M.; Kleinert, J.; Levenig, C.; Belz, J.; Kellmann, M. Recovery-Stress Patterns and Low Back Pain: Differences in Pain Intensity and Disability. *Musculoskeletal Care* **2018**, *16* (1), 18–25. <https://doi.org/10.1002/msc.1195>.
7. Cohen, H.; Neumann, L.; Kotler, M.; Buskila, D. Autonomic Nervous System Derangement in Fibromyalgia Syndrome and Related Disorders. *Isr. Med. Assoc. J.* **2001**, *3* (10), 755–760.
8. Meeus, M.; Goubert, D.; De Backer, F.; Struyf, F.; Hermans, L.; Coppieeters, I.; De Wandele, I.; Da Silva, H.; Calders, P. Heart Rate Variability in Patients with Fibromyalgia and Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2013**, *43* (2), 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.03.004>.
9. Häuser, W.; Kosseva, M.; Ücseyler, N.; Klose, P.; Sommer, C. Emotional, Physical, and Sexual Abuse in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **2011**, *63* (6), 808–820. <https://doi.org/10.1002/acr.20328>.
10. Bojner-Horwitz, E.; Theorell, T.; Anderberg, U. Dance/movement therapy and changes in stress-related hormones: a study of fibromyalgia patients with video-interpretation. *The Arts in Psychotherapy* **2003**, *30*, 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2003.07.001>
11. 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. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* **1990**, *33* (2), 160–172.

12. Spindelegger, C. J.; Papageorgiou, K.; Grohmann, R.; Engel, R.; Greil, W.; Konstantinidis, A.; Agelink, M. W.; Bleich, S.; Ruether, E.; Toto, S.; Kasper, S. Cardiovascular Adverse Reactions During Antidepressant Treatment: A Drug Surveillance Report of German-Speaking Countries Between 1993 and 2010. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18*, 1–9. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu080>.
13. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd Edition)*; Lawrence Earlbaum Associates: Hillsdale, NJ, 1988.
14. Dworkin, R.H.; Turk, D.C.; Farrar, J.T.; Haythornthwaite, J.A.; Jensen, M.P.; Katz, N.P.; Kerns, R.D.; Stucki, G.; Allen, R.R.; Bellamy, N.; et al. Core Outcome Measures for Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *Pain*. **2005**, *113*, 9–19, doi:10.1016/j.pain.2004.09.012.
15. Bernstein, D.; Fink, L. *Manual for the Childhood Trauma Questionnaire*; The Psychological Corporation: New York, 1998.
16. Nijenhuis, E. R. S.; Van der Hart, O.; Kruger, K. The Psychometric Characteristics of the Traumatic Experiences Checklist (TEC): First Findings among Psychiatric Outpatients. *Clin. Psychol. Psychother.* **2002**, *9* (3), 200–210. <https://doi.org/10.1002/cpp.332>.
17. DeLongis, A.; Folkman, S.; Lazarus, R. S. The Impact of Daily Stress on Health and Mood: Psychological and Social Resources as Mediators. *J Pers Soc Psychol* **1988**, *54* (3), 486–495.
18. Sarason, I. G.; Johnson, J. H.; Siegel, J. M. Assessing the Impact of Life Changes: Development of the Life Experiences Survey. *J. Consult. Clin. Psychol.* **1978**, *46* (5), 932–946.
19. Aitken, R. C. Measurement of Feelings Using Visual Analogue Scales. *Proc. R. Soc. Med.* **1969**, *62* (10), 989–993.

20. Lesage, F. X.; Berjot, S.; Deschamps, F. Clinical Stress Assessment Using a Visual Analogue Scale. *Occup. Med. (Chic. Ill).* **2012**, *62* (8), 600–605. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqs140>.
21. Gortner, S. R.; Rankin, S. H.; Wolfe, M. M. Elders' Recovery from Cardiac Surgery. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* **1988**, *3* (2), 54–61.
22. Kallus, W. K. *Der Erholungs-Belastungs-Fragebogen (EBF) [The Recovery-Stress Questionnaire]*; Swets & Zeitlinger: Frankfurt, Germany, 1995.
23. Cairo, E.; García, F., E. y Vancol, R. Consistencia de La Versión Española Del Cuestionario de Estrés- Recuperación (RESTQ 76 Sport), En Deportistas Cubanos. *Av. la Psicol. del Deport. en Iberoamérica* **2012**, *1*, 31–40.
24. Lazarus, R. S. *Psychological Stress and the Coping Process.*; McGraw-Hill: New York, NY , USA, 1966.
25. Kallus, W.; Kellmann, M. *The Recovery-Stress Questionnaires: User Manual*; Kallus, K.W., & Kellmann, M., Ed.; Pearson Assessment & Information GmbH: Frankfurt, Germany, 2016.
26. Parati, G.; Casadei, R.; Groppelli, A.; Di Rienzo, M.; Mancia, G. Comparison of Finger and Intra-Arterial Blood Pressure Monitoring at Rest and during Laboratory Testing. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **1989**, *13* (6 Pt 1), 647–655.
27. Gerin, W.; Pieper, C.; Pickering, T. G. Measurement Reliability of Cardiovascular Reactivity Change Scores: A Comparison of Intermittent and Continuous Methods of Assessment. *J. Psychosom. Res.* **1993**, *37* (5), 493–501.
28. Janssen, S. A.; Spinhoven, P.; Brosschot, J. F. Experimentally Induced Anger, Cardiovascular Reactivity, and Pain Sensitivity. *J. Psychosom. Res.* **2001**, *51* (3), 479–485.

29. Glynn, L. M.; Christenfeld, N.; Gerin, W. The Role of Rumination in Recovery from Reactivity: Cardiovascular Consequences of Emotional States. *Psychosom. Med.* **2002**, *64* (5), 714–726.
30. Radstaak, M.; Geurts, S. A. E.; Brosschot, J. F.; Cillessen, A. H. N.; Kompier, M. A. J. The Role of Affect and Rumination in Cardiovascular Recovery from Stress. *Int. J. Psychophysiol.* **2011**, *81* (3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.017>.
31. Jennings, J. R.; Kamarck, T.; Stewart, C.; Eddy, M.; Johnson, P. Alternate Cardiovascular Baseline Assessment Techniques: Vanilla or Resting Baseline. *Psychophysiology* **2007**, *29* (6), 742–750. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1992.tb02052.x>.
32. Hayes, A. F.; Little, T. D. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis : A Regression-Based Approach*; The Guilford press: New York, NY, USA, 2018.
33. Llabre, M. M.; Spitzer, S. B.; Saab, P. G.; Ironson, G. H.; Schneiderman, N. The Reliability and Specificity of Delta Versus Residualized Change as Measures of Cardiovascular Reactivity to Behavioral Challenges. *Psychophysiology* **1991**, *28* (6), 701–711. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1991.tb01017.x>.
34. Buijs, R. M. The Autonomic Nervous System. In *Handbook of clinical neurology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2013; Vol. 117, pp 1–11. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00001-8>.
35. Japundžić-Žigon, N. Vasopressin and Oxytocin in Control of the Cardiovascular System. *Curr. Neuropharmacol.* **2013**, *11* (2), 218–230. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311020008>.

36. Mendelson, N.; Gontmacher, B.; Vodonos, A.; Novack, V.; Abu-AjAj, M.; Wolak, A.; Shalev, H.; Wolak, T. Benzodiazepine Consumption Is Associated With Lower Blood Pressure in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM): Retrospective Analysis of 4938 ABPMs. *Am. J. Hypertens.* **2018**, *31* (4), 431–437. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx188>.
37. Wilens, T. E.; Biederman, J.; Baldessarini, R. J.; Geller, B.; Schleifer, D.; Spencer, T. J.; Birmaher, B.; Goldblatt, A. Cardiovascular Effects of Therapeutic Doses of Tricyclic Antidepressants in Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **1996**, *35* (11), 1491–1501. <https://doi.org/10.1097/00004583-199611000-00018>.
38. Zanstra, Y. J.; Johnston, D. W. Cardiovascular Reactivity in Real Life Settings: Measurement, Mechanisms and Meaning. *Biol. Psychol.* **2011**, *86* (2), 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.002>.
39. Salomon, K.; Bylsma, L. M.; White, K. E.; Panaite, V.; Rottenberg, J. Is Blunted Cardiovascular Reactivity in Depression Mood-State Dependent? A Comparison of Major Depressive Disorder Remitted Depression and Healthy Controls. *Int. J. Psychophysiol.* **2013**, *90* (1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.018>.
40. Lyon, P.; Cohen, M.; Quintner, J. An Evolutionary Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain (Fibromyalgia Syndrome). *Pain Med.* **2011**, *12* (8), 1167–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01168.x>.
41. Bradley, L. A. Pathophysiologic Mechanisms of Fibromyalgia and Its Related Disorders. *J. Clin. Psychiatry* **2008**, *69 Suppl 2*, 6–13.
42. Turk, D. Sherman, J. Treatment of Patients with Fibromyalgia Syndrome. In *Psychological approaches to pain management.*; Turk, D. Gatchel, J., Ed.; Guilford Press: New York, 2002; pp 390–416.

43. Williams, D. Cognitive and Behavioral Approaches to Chronic Pain. In *Fibromyalgia & other central pain syndromes.*; Wallace, D. Clauw, D. J., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005; pp 343–352.
44. Smith, M. T.; Haythornthwaite, J. A. How Do Sleep Disturbance and Chronic Pain Inter-Relate? Insights from the Longitudinal and Cognitive-Behavioral Clinical Trials Literature. *Sleep Med. Rev.* **2004**, *8* (2), 119–132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3).
45. Cully, J Teten, A. *A Therapist's Guide to Brief Cognitive Behavioral Therapy.*; Department of Veterans Affairs South Central MIRECC: Houston, 2008.



# **8. DISCUSIÓN GENERAL**



El propósito principal de la presente tesis fue analizar de forma comparativa la respuesta de estrés de un grupo de pacientes con fibromialgia, con y sin TEPT comórbido, y de un grupo de control formado por mujeres sanas, atendiendo a la actividad del eje simpático-adrenal y a la modulación del dolor bajo una situación de estrés inducido experimentalmente. Para este fin se estableció un marco teórico previo que intenta guiar al lector en la comprensión de la idoneidad de la presente tesis para dar respuesta a dicho propósito.

Inicialmente, se aborda el análisis de los elementos fundamentales del síndrome de Fibromialgia, que resultan necesarios para elaborar la propuesta de investigación sobre la que se sustenta la tesis. En esas primeras páginas se realiza un repaso histórico de dicho trastorno y se explica en detalle la sintomatología, la comorbilidad, así como las desregulaciones presentes en diferentes sistemas, entre ellos los encargados de la respuesta de estrés. Además, se ahonda en los posibles postulados etiológicos de la enfermedad, destacando entre los mismos la presencia continuada de fuentes de estrés. A partir de esta idea, se pone en conocimiento del lector los aspectos esenciales de la respuesta de estrés en situaciones normales, así como la forma en que dicha respuesta se desregula debido a un estrés mantenido en el tiempo, lo cual puede desembocar en dolor. A continuación, y destacando la alta comorbilidad del trastorno por estrés postraumático en personas con fibromialgia, así como la sintomatología depresiva asociada, se propone a este como posible agente agravante de las desregulaciones halladas en la respuesta de estrés de personas con fibromialgia. Por ello, en la última parte de la introducción, se ahonda en los mecanismos que propician la coexistencia de ambos trastornos, haciendo sabedor al lector de que en la actualidad no existen estudios específicos que permitan comprobar si la existencia de sintomatología relacionada con el TEPT agrava las anomalías neurobiológicas y autónomas encontradas en personas con FM, o si es la mera exposición continuada a fuentes de estrés un riesgo suficiente para debilitar la salud de estas personas.

Una vez detallado el marco teórico en el que se sustenta la tesis, se llevan a cabo tres estudios con el fin de dar respuesta al objetivo general. De este modo, en el primer estudio se examina la respuesta cardiovascular de estrés de manera comparativa entre personas con FM, con y sin comorbilidad de TEPT, en el segundo estudio se centra el foco en la respuesta nociceptiva y por último, en el tercer estudio se analiza si la respuesta de estrés en personas con fibromialgia es totalmente independiente de los estímulos del medio. A continuación, se discuten los resultados principales de los tres estudios empíricos.

## **8.1 Resumen de los resultados principales**

En el primer estudio se comparó la respuesta cardiovascular ante un estresor inducido en laboratorio de dos grupos de mujeres diagnosticadas de fibromialgia, uno de ellos con trastorno por estrés postraumático comórbido, con la de un grupo de controles sanos, para detectar la posible existencia de diferencias vinculadas a la comorbilidad. Treinta y seis mujeres con fibromialgia, dieciocho de ellas con TEPT comórbido, y treinta y ocho mujeres sanas fueron expuestas a una tarea aritmética con hostigamiento, procediendo a medirles la presión arterial y la frecuencia cardiaca antes, durante y después de la tarea. Como se hipotetizó, los modelos de análisis multínivel mostraron una reactividad general aplanada en ambos grupos de pacientes con FM a través de la medida de la respuesta cardiaca, aunque solo aquellos con trastorno por estrés postraumático comórbido presentaron niveles más bajos de reactividad en términos de su respuesta cardiovascular sistólica. Además, de nuevo, en línea con las hipótesis iniciales, la respuesta de la presión arterial sistólica fue sensible a la presencia de la depresión en ambos grupos de pacientes con FM y en los participantes del grupo control. Finalmente, aunque ambos grupos de pacientes con FM mostraron tasas de recuperación significativamente más lentas, su estado de recuperación final no fue peor después de doce minutos de registro como se hipotetizó inicialmente. Estos resultados fueron favorables hacia la hipótesis inicial que apuntaba a que el trastorno por estrés postraumático

comórbido actúa como un factor explicativo de la reactividad cardiovascular aplanada observada en pacientes con FM en comparación con población sana, lo cual puede a su vez depender en gran medida de la presencia de sintomatología depresiva. No obstante, no ocurrió lo mismo con la hipótesis de que ambos grupos con fibromialgia mostrarían un enlentecimiento significativo del periodo de recuperación cardiovascular en comparación con el del grupo de control, propio de una peor recuperación cardiovascular.

El segundo estudio empírico analizó de manera comparativa la modulación del dolor ante una tarea estresante entre pacientes con fibromialgia, con y sin TEPT comórbido, y personas sanas, examinando a su vez el papel de la reactividad cardiovascular. Dieciocho mujeres diagnosticadas con FM y TEPT comórbido (FM + TEPT), 18 mujeres diagnosticadas con FM y sin TEPT (FM-TEPT), y 38 mujeres sanas pertenecientes al grupo control fueron expuestas a la tarea Social Stress Test. Los umbrales de dolor por presión y los umbrales de tolerancia se midieron antes, durante la inducción de estrés y después del período de recuperación, mientras la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca eran medidas simultáneamente. Los análisis de varianza de medidas repetidas mostraron que, en general, mientras los umbrales de dolor disminuyeron durante el estrés y después de la recuperación para el grupo control, no se observaron cambios significativos para las mujeres con FM. El umbral de tolerancia disminuyó durante el estrés en el grupo control, pero se mantuvo a nivel basal durante la recuperación. Curiosamente, las mujeres con FM-TEPT mostraron una respuesta tardía, con un descenso del umbral de tolerancia después de la recuperación. Para FM + TEPT, los niveles de tolerancia permanecieron sin cambios. Además, la reactividad cardiovascular no pareció explicar estos resultados. Los resultados obtenidos no van en línea con la hipótesis de una respuesta hiperalgésica por parte de las personas con FM en comparación con la de las personas pertenecientes al grupo control, como se encontró en estudios previos. Sin embargo, estos resultados son congruentes tanto con los obtenidos en el

estudio uno de la presente tesis, como con otros estudios que defienden un patrón de respuesta hipoactiva ante el estrés, el cual se ha observado en pacientes con FM en investigaciones previas para los ejes autónomo y neuroendocrino. Además, la reactividad cardiovascular no mostró ser un factor influyente en la respuesta nociceptiva, por lo que la hipótesis de que este factor explicaría, en parte, una respuesta de hiperalgesia en las personas con FM tampoco se vio corroborada.

En el tercer y último estudio se examinaron las posibles diferencias existentes en la relación entre el estrés y los procesos de recuperación y la respuesta cardiovascular, ante un estresor inducido en laboratorio, en una muestra de pacientes con fibromialgia y un grupo de control de participantes sanas. El procedimiento de laboratorio fue completado por 36 participantes con fibromialgia y por 38 mujeres sanas que fueron expuestas a una tarea aritmética con hostigamiento, durante la cual fueron medidas la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Los análisis no paramétricos del test U de Mann Whitney mostraron de manera significativa que, como se hipotetizaba, las personas sanas contaban con mayores fuentes de recuperación y con menos fuentes de estrés en comparación a las personas con FM. Los resultados de los análisis de moderación, en cambio, corroboraron la hipótesis inicial pero de manera parcial, ya que se encontraron resultados significativos para el grupo con FM, lo cual no se esperaba de manera inicial. Concretamente, se observó que un aumento en los niveles del factor “Fatiga y quejas somáticas” estaba asociado con una disminución de la reactividad sistólica y diastólica, pero sólo para el grupo de control. Sin embargo, en el caso del factor “Recuperación general” y solo para grupo de personas con fibromialgia, también se observó efecto de moderación, ya que un aumento de las puntuaciones en este factor estaba relacionado con un aumento en la reactividad de la frecuencia cardiaca.

## 8.2 Reflexión teórica sobre los resultados

La presente tesis, por un lado, tiene la finalidad de arrojar luz sobre el posible papel comórbido del TEPT en las desregulaciones de la respuesta de estrés presentes en FM (Hawkins, 2013; Jahan et al., 2012; Van Houdenhove et al., 2010; Varinen et al., 2017), por lo que los dos primeros estudios examinan de manera comparativa la respuesta de estrés en tres grupos distintos (FM - TEPT, FM + TEPT y SANOS) teniendo en cuenta el eje adreno medular y la modulación del dolor. Por otro lado, y por medio del estudio tres, intenta observar si en personas con una desregulación crónica de la respuesta cardiovascular de estrés existe una independencia total respecto de los estímulos del medio con el fin de dilucidar si aún existe alguna posibilidad de influir en dicha respuesta desde un nuevo paradigma que enfatiza el valor de la presencia de recuperadores en la vida diaria de los pacientes más allá de la ausencia de fuentes de estrés. Para tal fin, en este último estudio se utilizan dos grupos experimentales, personas con FM y personas sanas pertenecientes al grupo control.

Inicialmente, y siendo común para los tres estudios, se ha podido observar que en las personas con FM existe una mayor cantidad de estresores y eventos traumáticos en comparación a las personas sanas. Este hecho es congruente con los resultados que se han encontrado en la literatura, como se comentó en el primer apartado de la introducción, y que postulan la presencia continuada de fuentes de estrés como posible vertiente etiológica del dolor crónico, y en concreto, de la FM (Coppens et al., 2017; Gündüz et al., 2018; Häuser et al., 2011; Van Houdenhove et al., 2010; Varinen et al., 2017). Además, el estudio tres, muestra que las personas con FM cuentan con una menor cantidad de fuentes de recuperación en comparación a las personas del grupo control, lo cual concuerda con la idea de que la desregulación que se produce en los subsistemas de respuesta de estrés puede ocurrir, no solo por una exposición mantenida a fuentes de estrés, sino también por una falta de períodos de ventilación del organismo (Kallus, 1995, 2002; Secades et al., 2017; Uhlig, 1999).

Directamente relacionado con la presencia de estrés crónico como un posible factor etiológico en el síndrome de la Fibromialgia, la comorbilidad de TEPT parece jugar un papel significativo en las anomalías neurobiológicas y autónomas identificadas en las personas con FM. Cabe recordar que el TEPT es uno de los casos más paradigmáticos de exposición crónica a eventos estresantes, y presenta una comorbilidad de hasta el 50 % con la FM (Buskila y Cohen, 2007; Cohen et al., 2002; Sherman et al., 2000). Debido a que no existían estudios diferenciales que permitieran comprobar su papel en la respuesta de estrés de las personas con FM, se llevaron a cabo los estudios uno y dos. En ambos, independientemente de la presencia de TEPT, se han observado resultados congruentes con la tesis de que las respuestas de estrés en personas con fibromialgia se encuentran alteradas. De este modo, en el estudio 1 se ha podido observar la existencia de una respuesta hipoactiva en términos de frecuencia cardiaca bajo estrés en los grupos con FM con respecto al grupo control de personas sanas. Este tipo de resultados se encuentran en la línea de los resultados encontrados por Thieme y sus colaboradores (2006), los cuales apoyan la existencia de anomalías en la respuesta cardiovascular de estrés como un reflejo de una alteración del sistema adreno medular de las personas con FM. No obstante, para la presión arterial sistólica, la cual es considerada una medida más sensible de la activación del sistema nervioso simpático, solamente se encuentra este patrón de respuesta para las personas con FM y TEPT comórbido (Thieme et al., 2006). Por ello, es aquí donde se comienza a apreciar cómo la presencia de TEPT comórbido puede suponer un factor agravante de las desregulaciones presentes en FM, lo cual vendrá respaldado a su vez posteriormente, al tener en cuenta la respuesta nociceptiva examinada en el estudio 2. Referente a esta comorbilidad, no resulta conveniente obviar el posible papel que la sintomatología depresiva, muy presente en personas con TEPT (Nixon et al., 2004), juega con respecto a las alteraciones en la respuesta fisiológica de estrés (Phillips, 2011; Salomon et al., 2009; Schwerdtfeger y Rosenkaimer, 2011). A este respecto, los

resultados obtenidos indican que la sintomatología depresiva puede ser un hándicap serio a la hora de enfrentar el estrés, más allá de la presencia o no de TEPT comórbido, ya que agrava las anomalías cardiovasculares existentes. Estos resultados podrían tener importantes implicaciones en el ámbito clínico y, por ende, en la salud de este tipo de pacientes, siendo el TEPT y la depresión objetivos clínicos prioritarios en pro de una adecuada respuesta cardiovascular de estrés ligada a mejores niveles de salud (Bradley, 2008; Lyon et al., 2011; Schmidt-Wilcke y Clauw, 2011).

Respecto a los resultados del estudio 2 sobre el funcionamiento del sistema de modulación del dolor, de ellos se deriva un firme apoyo y una extensión de la tesis de que las respuestas de estrés en personas con fibromialgia se encuentran alteradas, en la misma línea de estudios previos que destacan una respuesta hipoactiva a nivel cardiovascular y neuroendocrino, lo cual ya se comentó en la introducción de la presente tesis (Cook et al., 2006; Martínez-Lavín et al., 1997; Thieme et al., 2006). Por otro lado, evidencian de manera preliminar una posible contribución real del TEPT comórbido, pero con ciertos matices a destacar. Concretamente, se encontró en los grupos de personas con FM una ausencia de respuesta de modulación del dolor en términos de umbral bajo condiciones de estrés, además de una hiporeactividad cardiovascular en términos de frecuencia cardiaca y presión sistólica. Este patrón de respuesta nociceptiva hipoactiva podría ser interpretada como no adaptativa, ya que no permitiría el incremento de la atención sobre el estímulo aversivo, dificultando la puesta en marcha de estrategias de afrontamiento protectoras del sistema ante un potencial daño (Koh y Drummond, 2006; Logan et al., 2001). Estas alteraciones en la respuesta nociceptiva, encontradas en el estudio 2, van en línea con los resultados encontrados en el primer estudio en relación a la respuesta cardiovascular hipoactiva, apoyando ambos la idea de un adormecimiento en la respuesta de estrés de las personas con FM a distintos niveles, y reforzando así la hipótesis abordada en el estudio 3 acerca de una posible desconexión entre el

sistema de respuesta de estrés y los estímulos del medio en personas con FM. Por otro lado, y en referencia a la comorbilidad del TEPT, cabe prestar atención a los resultados obtenidos en términos de tolerancia al dolor. Se ha podido observar que el grupo de personas con FM y TEPT mostraron un patrón hiporreactivo similar al que tenían en términos de umbral de dolor, pero no ocurrió lo mismo en el grupo de personas con FM y sin TEPT comórbido. En este grupo se pudo observar una respuesta hiperalgésica tardía en comparación con el grupo de control que tuvo lugar en la fase de recuperación. A pesar de que esta respuesta no es sinónimo de adaptación, y no puede entenderse como una respuesta adecuada en términos de afrontamiento del estrés, no quedaría deslegitimada la tesis de que la presencia de TEPT comórbido podría agravar las anomalías presentes en la respuesta nociceptiva de estrés, lo cual se refleja en este estudio por medio de un bloqueo total de la respuesta moduladora de dolor en el grupo de personas con FM y TEPT comórbido. Sin embargo, cabe matizar, que en este segundo estudio los resultados no se vieron influenciados ni por la presencia de sintomatología depresiva ni por la respuesta atenuada del sistema cardiovascular, pudiendo hipotetizarse la posible influencia de los estados disociativos propios de personas que padecen TEPT, aunque es una hipótesis que requiere una mayor investigación. Estos resultados, junto con los del estudio uno, apoyan el papel agravante que el TEPT juega en las anomalías neurobiológicas y autónomas de las personas con FM. La comorbilidad de ambas patologías podría venir respaldada de manera teórica por teorías como la del mantenimiento mutuo (Sharp y Harvey, 2001), en la cual se destacan elementos como la depresión, que jugaría un papel relevante en la coexistencia de ambos trastornos, o por algunas formulaciones provenientes del campo de la psicobiología, que tienen en cuenta el papel de la respuesta de estrés en el desarrollo del dolor y del procesamiento emocional posterior a un trauma (Stam, 2007).

Por lo comentado hasta el momento, se puede concluir que los resultados de ambos estudios destacan la presencia de alteraciones en las respuestas de estrés en personas con fibromialgia, como algunos estudios han sugerido hasta la fecha (Martínez-Martínez et al., 2014; Thieme et al., 2006), extendiendo lo evidenciado hasta ahora para el sistema simpático al sistema de modulación endógena del dolor. Además, a diferencia de trabajos anteriores, la presente tesis ofrece la posibilidad de observar, por primera vez, cómo dichas alteraciones pueden verse agravadas por la presencia de TEPT comórbido y, en el caso de la respuesta simpática, por sintomatología depresiva asociada, lo que supone un impacto considerable a nivel clínico, así como de cara al tratamiento de las personas con fibromialgia.

Una vez abordada la primera finalidad de la presente tesis, el estudio 3 intenta aportar información acerca de la existencia de una posible desconexión completa entre los estímulos del medio y la capacidad de respuesta al estrés en personas caracterizadas por una desregulación crónica de los sistemas de dicha respuesta. Este estudio se llevó a cabo bajo una aproximación que enfatiza el papel de las fuentes de recuperación respecto a la mera ausencia de fuentes de estrés, la cual no ha sido aplicada hasta la fecha en personas con fibromialgia en relación con su respuesta cardiovascular.

Por un lado, los resultados obtenidos reflejan una mayor presencia de fuentes de estrés y una menor presencia de fuentes de recuperación en las personas pertenecientes al grupo de FM, al compararlas con las personas incluidas en el grupo control, en línea con la literatura que defiende la presencia de estrés continuado como una posible aproximación etiológica a enfermedades funcionales como la fibromialgia (Coppens et al., 2017; Häuser et al., 2011; Hawkins, 2013; Varinen et al., 2017; Yavne et al., 2018). Por otro lado y debido a las alteraciones presentes en las respuestas de estrés en personas con FM, a su vez corroboradas por los estudios 1 y 2, se hipotetizaba que existiría una desconexión completa entre los

estímulos del medio y la respuesta de estrés cardiovascular en este tipo de personas. Sin embargo, los resultados del estudio 3, sorprendentemente mostraron que las personas con fibromialgia tenían una mejor respuesta cardiovascular bajo condiciones de estrés cuando se habían expuesto a una mayor cantidad de fuentes de recuperación durante los días previos. Este resultado mostraría que no existe una independencia total del sistema de respuesta de estrés respecto al medio, tal y como apoyan tanto las desregulaciones encontradas en los dos primeros estudios de esta tesis, como las investigaciones previas realizadas al respecto. Desde esta perspectiva, se abre la posibilidad de desarrollar líneas futuras de investigación que trabajen sobre la posible existencia de un mecanismo motivacional antes que fisiológico tras la falta de reacción observada ante los estresores pero no ante los recuperadores. Hasta la fecha esto no ha sido examinado ya que, en el estudio de la relación entre el estrés y la FM, se ha optado por una aproximación tradicional en la que se ha obviado el estudio fisiológico de la presencia de agentes recuperadores en las personas con FM. Por lo tanto, estos resultados podrían tener un impacto importante en las estrategias terapéuticas para el abordaje de las personas con FM, entre las cuales resultaría funcional incluir la potenciación de fuentes de recuperación con el fin de mejorar la respuesta cardiovascular de estas personas ante estresores agudos, lo cual podría disminuir la probabilidad de sufrir otro tipo de enfermedades, mayores niveles de estrés o mayores niveles de dolor debido a la ausencia de la puesta en marcha de mecanismos de afrontamiento al estrés (Bradley, 2008; Lyon et al., 2011).

## **8.3 Limitaciones metodológicas**

### ***8.3.1 Diseño***

En primer lugar, los tres estudios cuentan con la potencia suficiente para detectar diferencias medias entre los grupos respecto a las variables de interés. A pesar de esto, un

mayor tamaño de la muestra habría sido deseable para poder observar incluso pequeñas diferencias. En segundo lugar, debido a que el diseño de los estudios es quasi-experimental, y aunque la mayoría de las influencias significativas conocidas de la reactividad cardiovascular y de los umbrales de dolor han sido controladas, es necesario tener en cuenta que no es posible garantizar que los resultados estén absolutamente libres de cualquier posible variable extraña que pueda explicar las diferencias observadas en las variables de interés. En tercer lugar, al tratarse de un diseño de tipo transversal, no se puede afirmar que en el tercer estudio la forma de activación de la respuesta de estrés esté determinada en términos causales por la acción del balance estrés-recuperación. En cuarto lugar, aunque los estudios uno y dos se enfocan en pacientes mujeres con FM y, específicamente, en las particularidades de su modulación del dolor y de sus respuestas cardiovasculares relacionadas con una presencia comórbida del trastorno por estrés postraumático, la inclusión de un nuevo grupo de sólo TEPT sería útil para descubrir más detalles de la interacción específica entre estos trastornos. En quinto lugar, aunque se asume que la tarea mental aritmética con hostigamiento posee algunos de los elementos que definen los factores estresantes propios de la vida real (tiempo y presión cognitiva en combinación con frustración y amenaza para la autoestima), y su uso ha sido habitual entre estudios comparables, resultaría interesante el uso de formas de inducción de estrés más ecológicas (Zanstra y Johnston, 2011).

### ***8.3.2 Generalizabilidad de los resultados***

A pesar de que la presente tesis ha proporcionado evidencia significativa a partir de los grupos de mujeres estudiadas, esta información no es generalizable, a priori, a hombres. Dado que diversos factores psicosociales y biológicos han sido propuestos para explicar la mayor prevalencia de la FM entre las mujeres, algunos de ellos en la base de la respuesta cardiovascular a los estresores (por ejemplo, relacionados con hormonas), resulta necesario

proceder a replicar estos resultados con poblaciones masculinas (Anderberg y Uvnas-Moberg, 2000; Japundžić-Žigon, 2013).

### **8.3.3 Variables de estudio**

Las respuestas cardiovasculares no otorgan una medida directa de la activación del sistema adreno-medular, ya que están influenciadas por inputs de múltiples sistemas (Buijs, 2013). Esto podría explicar de manera parcial las pequeñas discrepancias encontradas entre los grupos en frecuencia cardíaca y presión arterial. El empleo de medidas más directas de la función del sistema simpático (por ejemplo, catecolaminas) podría resultar beneficioso en futuros estudios.

### **8.3.4. Variables extrañas**

En primer lugar, dado que los efectos cardiovasculares de las dosis terapéuticas de benzodiacepinas solo se observan en pacientes mayores ( $vg \geq 60$  años), y las dosis terapéuticas de antidepresivos tricíclicos se correlacionan con pequeños aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica y en la frecuencia cardíaca, no se espera que las dosis terapéuticas tan bajas permitidas en el presente estudio hayan alterado significativamente las respuestas cardiovasculares observadas. Sin embargo, dada la falta de datos sobre posibles interacciones entre el uso de estas sustancias y la presencia de FM en términos de respuestas cardiovasculares, parece necesario considerar esta circunstancia en la interpretación de los resultados actuales. En segundo lugar, ni la disociación ni la sensibilidad a la ansiedad han sido medidas, por lo que el análisis de sus posibles papeles moderadores podría ayudar a aclarar los datos aparentemente contradictorios existentes en la literatura. En tercer lugar, a pesar del análisis preliminar multínivel que confirma en el primer estudio que la edad no era una covariante de la reactividad o la recuperación (posiblemente como consecuencia del pequeño rango de la muestra), ha sido señalada en la literatura la existencia de diferencias

relacionadas con la edad en la reactividad cardiovascular durante el estrés, siendo los adultos con edades más avanzadas los que muestran un mayor cambio a consecuencia de estrés inducido. En consecuencia, es necesario tener cuidado con las diferencias observadas, ya que en este estudio las participantes con FM + TEPT son más mayores y en el entorno real podrían estar experimentando una reactividad al estrés aún menor que la observada aquí.

## **8.4 Implicaciones prácticas**

Los resultados obtenidos en los distintos estudios que conforman la presente tesis hacen que esta, en su conjunto, provea ciertos avances científicos aplicables a la práctica clínica. De manera general, cabe destacar que se han observado ciertas anomalías en la respuesta de estrés de las personas con FM, las cuales están potenciadas por la presencia de TEPT comórbido y de sintomatología depresiva. Este hecho, pone de relieve la necesidad de abordar clínicamente ambos factores cuando se trate con población que padezca FM, con el fin de mejorar la respuesta fisiológica de estrés. En este sentido, la utilización de tratamientos que enfaticen el aumento de procesos de recuperación podría ayudar también a la normalización de esta respuesta, lo cual se asocia con una mayor calidad de vida representada, por ejemplo, a través de menores niveles de dolor, menores niveles de estrés, mayor salud percibida y menor probabilidad de padecer otros tipos de enfermedades.

Teniendo en cuenta cada uno de los estudios por separado, los resultados obtenidos en el estudio 1 tienen importantes implicaciones para la salud. La presencia de una respuesta cardiovascular atenuada en pacientes con FM puede constituir un signo de especial vulnerabilidad al estrés posterior y al dolor, considerando el TEPT comórbido y la sintomatología depresiva posibles circunstancias agravantes de tal vulnerabilidad. Por lo tanto, el estudio 1 proporciona un potencial apoyo para las estrategias bien reconocidas de

detección y tratamiento del trastorno por estrés postraumático y la depresión concomitante en el manejo de la FM desde el contexto clínico.

Respecto a la respuesta nociceptiva de estrés, los resultados del estudio 2, que muestran diferencias dentro del grupo FM basadas en la presencia de TEPT y que se reflejan en el bloqueo total de la respuesta de modulación endógena encontrada en el grupo de personas con FM + TEPT para PPTo, tienen implicaciones importantes, ya que evidencian la necesidad de evaluar la presencia de TEPT en pacientes con FM tanto en estudios de investigación como en la práctica clínica.

Respecto a la presencia de un adecuado balance estrés-recuperación en el afrontamiento de los estresores a nivel cardiovascular en personas con FM, los resultados obtenidos en el estudio 3, en los cuales se puso de manifiesto que una mayor presencia de estas fuentes de recuperación estaba asociada a un incremento de la respuesta cardiovascular, podrían tener importantes implicaciones. Por ejemplo, más allá de la ausencia de estresores, estos resultados señalan directamente a la presencia de recuperadores como un posible factor crucial para el adecuado afrontamiento cardiovascular de los estresores agudos en las personas con fibromialgia. En este sentido, junto con las estrategias de tratamiento para reducir el estrés que se aplican regularmente en esta población (por ejemplo, relajación, reevaluación y manejo de estresores) (Turk y Sherman, 2002; Williams, 2005), la eficacia de las estrategias basadas en el aumento de los procesos de recuperación, como las actividades sociales y de ocio, el descanso o la mejora de la calidad del sueño deberían ser examinadas.

## 8.5 Futuras líneas de investigación

- Debido a la consideración de la depresión como un posible factor agravante de las alteraciones observadas en la respuesta cardiovascular de estrés en personas con FM, podría resultar útil aplicar aquellas estrategias para el manejo de la depresión

cuya eficacia ha sido ampliamente reconocida en el tratamiento del dolor crónico.

Sin embargo, debe confirmarse empíricamente en estudios futuros la eficacia de tales intervenciones para normalizar la capacidad de respuesta cardiovascular y, como resultado, para reducir el dolor y aumentar el bienestar en pacientes con FM.

- Respecto a los resultados del estudio 2, resultaría de interés examinar si el decremento en los umbrales de dolor que fue observado después del período de recuperación en las pacientes con FM - TEPT podría contribuir a una disminución progresiva de la tolerancia al dolor en caso de afrontar nuevos estresores. Si es así, esto podría representar un factor potencial capaz de contribuir significativamente al desarrollo o exacerbación del dolor crónico.
- En referencia a la respuesta nociceptiva hipoactiva encontrada en las personas con FM en el estudio 2, sería interesante contrastar la hipótesis que sostiene la posibilidad de que la respuesta analgésica derivada de un estado dissociativo en personas con FM compitiese con la respuesta alodínica adaptativa vinculada a la supervivencia en respuesta al estrés, lo que provocaría la respuesta aplanada obtenida en el estudio.
- En relación a la dependencia parcial encontrada en el estudio 3 entre el estado de estrés-recuperación y la respuesta cardiovascular de estrés agudo en personas con fibromialgia, resultaría interesante examinar si esta circunstancia podría generalizarse a otras patologías que también se caracterizan por un desregulación crónica de sistema de estrés. Además, estos resultados podrían impulsar la implementación de líneas de investigación destinadas a analizar la estrategia

terapéutica de fomentar la recuperación como una ruta para mejorar la respuesta cardiovascular de los pacientes en situaciones de estrés agudo.

- Para futuros estudios, podría resultar interesante el uso de un diseño de tipo longitudinal en el estudio 3, con el objetivo de examinar la evolución de la respuesta cardiovascular ante estresores agudos a medida que se producen cambios en el balance estrés-recuperación.
- Respecto a los tres estudios, la inclusión de un grupo de personas que solo cumplieran la condición de TEPT para poder comparar sus respuestas de estrés con las de las condiciones experimentales de la presente tesis podría resultar interesante. Esto también sería aplicable de cara a realizar los estudios en hombres con FM.

# **9. CONCLUSIONES GENERALES**



Hasta la fecha, no se disponían de datos que tuvieran en cuenta la posible influencia de comorbilidades en las alteraciones observadas en los sistemas de respuesta de estrés de las personas con FM. Es por ello que la presente tesis nació con la intención de dar respuesta a esta necesidad considerando la posible influencia del trastorno por estrés postraumático. Se consideró importante la inclusión de este trastorno de manera diferencial ya que, no solo es un ejemplo paradigmático de la presencia de fuentes de estrés, sino que presenta un patrón de anomalías neurobiológicas y autónomas parecido al encontrado en personas con FM. Además, estas anomalías también pueden verse afectadas frecuentemente por la presencia de sintomatología depresiva, la cual es común en personas con TEPT. Por ello, se estableció como objetivo principal de la tesis el análisis de forma comparativa de la respuesta de estrés de un grupo de pacientes con fibromialgia, con y sin TEPT comórbido, y de un grupo de control formado por mujeres sanas, atendiendo a la actividad del eje simpático-adrenal y a la modulación del dolor bajo una situación de estrés inducida experimentalmente.

Las conclusiones obtenidas son:

1. Los resultados hallados apoyan la existencia de una respuesta de estrés desregulada en las personas con FM, agravada a su vez por la presencia de TEPT y sintomatología depresiva comórbida. Estos resultados llevan implicaciones clínicas importantes, así como posibles líneas futuras de investigación. Desde el punto de vista clínico, se hace necesaria la intervención en personas con FM desde un punto de vista que tenga en cuenta el TEPT y la sintomatología depresiva con el fin de mejorar la respuesta fisiológica de estrés. Respecto a líneas futuras de trabajo, resultaría interesante observar la eficacia de tales intervenciones para normalizar la capacidad de respuesta cardiovascular y, como resultado, para reducir el dolor y aumentar el bienestar en pacientes con FM.

2. Teniendo en cuenta las desregulaciones observadas en la respuesta de estrés, se podría concluir que este hecho es signo de una posible desconexión entre el sistema de respuesta de estrés y los estímulos del medio en personas con FM. Sin embargo, una parte de los resultados de la presente tesis establece la posibilidad de que esto no sea así, por lo menos, de manera completa. Estos resultados considerarían que aún podría haber cierta dependencia desde un paradigma que no solo tiene en cuenta la presencia de fuentes de estrés como factor clave en la presencia de alteraciones fisiológicas, sino también la ausencia de fuentes de recuperación como clave en el mantenimiento de un estrés sostenido en el tiempo sin periodos de ventilación y recuperación para el organismo. Desde este punto de vista, la aplicación de estrategias basadas en el aumento de los procesos de recuperación, como las actividades sociales y de ocio, el descanso o la mejora de la calidad del sueño, podrían suponer un agente activo en la posible normalización de la respuesta de estrés en las personas con FM.
3. Los resultados obtenidos tienen un importante impacto clínico e investigador. Por una parte, abren las puertas a nuevas estrategias de intervención clínica en pro de un adecuado afrontamiento fisiológico al estrés. Y, por otra parte, establecen futuras líneas de trabajo con el objetivo de examinar la evolución de la respuesta cardiovascular ante estresores agudos a medida que se enfatizan los procesos de recuperación en personas con FM.
4. Aunque es cierto que las personas con FM presentan ciertas alteraciones fisiológicas en su respuesta de estrés que les impiden afrontar los estresores diarios de una manera adecuada, lo cual conlleva una serie de consecuencias negativas, la presente tesis

aporta datos científicos novedosos que arrojan luz sobre esta problemática, dotando de líneas futuras de acción en pro de una mejora de la calidad de vida de estas personas.



# **10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



Ablin, J. N. (2019). Fibromyalgia 2019: Myths and realities. *Israel Medical Association Journal*, 21(6), 426-428.

Adler, G. K., Manfredsdottir, V. F., y Creskoff, K. W. (2002). Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 6(4), 289–298.  
<https://doi.org/10.1007/s11916-002-0050-5>

Afari, N., Ahumada, S. M., Wright, L. J., Mostoufi, S., Golnari, G., Reis, V., y Cuneo, J. G. (2014). Psychological trauma and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 76(1), 2–11.  
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000010>

Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., y Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*, 128(3), 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.004>

Ahmad, A. H., y Zakaria, R. (2015). Pain in Times of Stress. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, 22(Special Issue), 52–61.

Aitken, R. C. (1969). Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(10), 989–993.

Al'Absi, M., y Petersen, K. L. (2003). Blood pressure but not cortisol mediates stress effects on subsequent pain perception in healthy men and women. *Pain*, 106(3), 285–295.  
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00300-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00300-2)

- Al'Absi, M., Petersen, K. L., y Wittmers, L. E. (2000). Blood pressure but not parental history for hypertension predicts pain perception in women. *Pain*, 88(1), 61–68. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00306-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00306-7)
- Anderberg, U. M., y Uvnas-Moberg, K. (2000). Plasma oxytocin levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 59(6), 373–379. <https://doi.org/10.1007/s003930070045>
- Arguelles, L. M., Afari, N., Buchwald, D. S., Clauw, D. J., Furner, S., y Goldberg, J. (2006). A twin study of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic widespread pain. *Pain*, 124(1–2), 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.008>
- Arnold, L. M., Clauw, D. J., Dunegan, L., y Turk, D. C. (2012). A framework for fibromyalgia management for primary care providers. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(5), 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.010>
- Arnold, L. M., Clauw, D. J., McCarberg, B. H., y FibroCollaborative. (2011). Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(5), 457–464. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0738>
- Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., y Iyengar, S. K. (2013). The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis and Rheumatism*, 65(4), 1122–1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Keck, P. E., Auchenbach, M. B., Javaras, K. N., y Hess, E. V. (2006). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(8), 1219–1225. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0807>

Asmundson, G. J., Coons, M. J., Taylor, S., y Katz, J. (2002). PTSD and the experience of pain: Research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47(10), 930–937.  
<https://doi.org/10.1177/070674370204701004>

Asmundson, G. J. G., y Hadjistavropoulos, H. D. (2006). Addressing Shared Vulnerability for Comorbid PTSD and Chronic Pain: A Cognitive-Behavioral Perspective. *Cognitive and Behavioral Practice*, 13(1), 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2005.03.001>

Asmundson, G. J., Norton, P. J., y Norton, G. R. (1999). Beyond pain: the role of fear and avoidance in chronicity. *Clinical Psychology Review*, 19(1), 97–119.  
[https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(98\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(98)00034-8)

Asociación Americana de Psiquiatría (2001). *DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Panamericana

Asociación Americana de Psiquiatría (2014). *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Panamericana

Bansevicius, D., Westgaard, R. H., y Stiles, T. (2001). EMG activity and pain development in fibromyalgia patients exposed to mental stress of long duration. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 30(2), 92–98. <https://doi.org/10.1080/03009740151095367>

Beck, A. T., Steer, R. A., y Brown, G. K. (1996). *Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)*. Pearson Educación, S.A.

Becker, L. C., Pepine, C. J., Bonsall, R., Cohen, J. D., Goldberg, A. D., Coghlan, C., Stone, P.H., Forman, S., Knatterud, G., Sheps, D.S y Kaufmann, P. G. (1996). Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. *Circulation*, 94(11), 2768–2777.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2768>

Behm, F. G., Gavin, I. M., Karpenko, O., Lindgren, V., Gaitonde, S., Gashkoff, P. A., y Gillis, B. S. (2012). Unique immunologic patterns in fibromyalgia. *BMC Clinical Pathology*, 12(25), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1472-6890-12-25>

Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., y Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2012/426130>

Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., y Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8(27), 1-11.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-27>

Berkol, T., Balcioglu, Y., Kirlioglu, S., Erensoy, H., y Vural, M. (2017). Dissociative features of fibromyalgia syndrome. *Neurosciences*, 22(3), 198–204.  
<https://doi.org/10.17712/nsj.2017.3.20160538>

Bernik, M., Sampaio, T. P. A., y Gandarela, L. (2013). Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: Combined medical and psychological treatment. *Current Pain and Headache Reports*, 17(9), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0358-3>

Bernstein, D., y Fink, L. (1998). *Manual for the childhood trauma questionnaire*. The Psychological Corporation.

- Berra, E., Muñoz, S.I., Vega, C.Z., Silva, A., y Gómez, G. (2014). Emociones, estrés y afrontamiento en adolescentes desde el modelo de Lazarus y Folkman. *Revista Intercontinental de Psicología y Educación*, 16(1), 37–57.  
<https://www.redalyc.org/pdf/802/80230114003.pdf>
- Bilge, U., Sari, Y. E., Balcioglu, H., Bilge, N. S., Kasifoglu, T., Kayhan, M., y Ünlüoglu, I. (2018). Prevalence of comorbid diseases in patients with fibromyalgia: A retrospective cross-sectional study. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(5), 729–732.  
[https://jpma.org.pk/article-details/8683?article\\_id=8683](https://jpma.org.pk/article-details/8683?article_id=8683)
- Birkett, M. A. (2011). The Trier Social Stress Test Protocol for Inducing Psychological Stress. *Journal of Visualized Experiments*, 56, 1-6. <https://doi.org/10.3791/3238>
- Blechert, J., Michael, T., Grossman, P., Lajtman, M., y Wilhelm, F. H. (2007). Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosomatic Medicine*, 69, 935–943. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815a8f6b>
- Bojner-Horwitz, E.; Theorell, T.;Anderberg, U. (2003). Dance/movement therapy and changes in stress-related hormones: a study of fibromyalgia patients with video-interpretation. *The Arts in Psychotherapy*, 30, 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2003.07.001>
- Bosco, M., Gallinati, J., y Clark, M. (2013). Conceptualizing and Treating Comorbid Chronic Pain and PTSD. *Pain Research and Treatment*, 2013(3), 1–10.  
<https://doi.org/10.1155/2013/174728>
- Bote, M. E., García, J. J., Hinchado, M. D., y Ortega, E. (2012). Inflammatory/Stress Feedback Dysregulation in Women with Fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*, 19(6), 343–351. <https://doi.org/10.1159/000341664>

- Bradley, L. A. (2008). Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(2), 6–13.
- Bradley, L. A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 122(12), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008>
- Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S. M., McGlashan, T., Nazeer, A., Khan, S., Vaccarino, L.V., Soufer, R., Garg, P.K., Ng, C.K., Staib, L.H., Duncan, J.S. y Charney, D. S. (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 924–932. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.924>
- Brennstuhl, M. J., Tarquinio, C., y Montel, S. (2015). Chronic Pain and PTSD: Evolving Views on Their Comorbidity. *Perspectives in Psychiatric Care*, 51(4), 295–304. <https://doi.org/10.1111/ppc.12093>
- Brinkmann, K., Schüpbach, L., Joye, I. A., y Gendolla, G. H. E. (2009). Anhedonia and effort mobilization in dysphoria: Reduced cardiovascular response to reward and punishment. *International Journal of Psychophysiology*, 74(3), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.09.009>
- Brosschot, J. F., Pieper, S., y Thayer, J. F. (2005). Expanding stress theory: Prolonged activation and perseverative cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1043–1049. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.008>
- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., y Hilal-Dandan, R. (2011). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th ed.). McGraw Hill Medical.

- Buckley, T. C., y Kaloupek, D. G. (2001). A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. *Psychosomatic Medicine*, 63(4), 585–594. <https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00011>
- Buijs, R. M. (2013). The autonomic nervous system. *Handbook of clinical neurology*, 117, 1–11. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00001-8>
- Burns, J. W., Bruehl, S., y Caceres, C. (2004). Anger management style, blood pressure reactivity, and acute pain sensitivity: evidence for "Trait x Situation" models. *Annals of Behavioral Medicine*, 27(3), 195–204. [https://doi.org/10.1207/s15324796abm2703\\_7](https://doi.org/10.1207/s15324796abm2703_7)
- Buskila, D., Atzeni, F., y Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, 8(1), 41-43. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.023>
- Buskila, D., y Cohen, H. (2007). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 92(4), 363-367. <https://doi.org/10.1007/s11916-007-0214-4>
- Butler, R. K., y Finn, D. P. (2009). Stress-induced analgesia. *Progress in Neurobiology*, 88(3), 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.003>
- Cairo, E., García, F. E., y Vancol, R. (2012). Consistencia de la Versión Española del Cuestionario de Estrés- Recuperación (RESTQ 76 sport), en Deportistas cubanos. *Avances de La Psicología Del Deporte En Iberoamérica*, 1, 31–40.

- Carpenter, L. L., Carvalho, J. P., Tyrka, A. R., Wier, L. M., Mello, A. F., Mello, M. F., Anderson, G.M., Wilkinson, C.W. y Price, L. H. (2007). Decreased Adrenocorticotropic Hormone and Cortisol Responses to Stress in Healthy Adults Reporting Significant Childhood Maltreatment. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1080–1087. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.002>
- Carpenter, L. L., Shattuck, T. T., Tyrka, A. R., Geraciotti, T. D., y Price, L. H. (2011). Effect of childhood physical abuse on cortisol stress response. *Psychopharmacology*, 214(1), 367–375. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2007-4>
- Cathcart, S., Petkov, J., y Pritchard, D. (2008). Effects of induced stress on experimental pain sensitivity in chronic tension-type headache sufferers. *European Journal of Neurology*, 15(6), 552–558. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02124.x>
- Cathcart, S., y Pritchard, D. (2006). Reliability of pain threshold measurement in young adults. *The Journal of Headache and Pain*, 7(1), 21–26. <https://doi.org/10.1007/s10194-006-0265-7>
- Chang, M. H., Hsu, J. W., Huang, K. L., Su, T. P., Bai, Y. M., Li, C. T., Yang, A.C., Chang, W.H., Chen, T.J., Tsai, S.J. y Chen, M. H. (2015). Bidirectional Association between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *Journal of Pain*, 16(9), 895–902. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.004>
- Chapman, C. R., Tuckett, R. P., y Song, C. W. (2008). Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *Journal of Pain*, 9(2), 122–145. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.006>
- Choy, E. H. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(9), 513-520. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>

- Chung, O. Y., Bruehl, S., Diedrich, L., Diedrich, A., Chont, M., y Robertson, D. (2008). Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain. *Pain*, 138(1), 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.11.011>
- Ciccone, D. S., Elliott, D. K., Chandler, H. K., Nayak, S., y Raphael, K. G. (2005). Sexual and Physical Abuse in Women With Fibromyalgia Syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 21(5), 378–386. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000149796.08746.ea>
- Clauw, D. J., Arnold, L. M., y McCarberg, B. H. (2011). The science of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 907–911. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0206>
- Cleeland, C. S., y Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 23(2), 129–138.
- Cohen, H., Neumann, L., Haiman, Y., Matar, M. A., Press, J., y Buskila, D. (2002). Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 32(1), 38–50. <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.33719>
- Cohen, H., Neumann, L., Kotler, M., y Buskila, D. (2001). Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *The Israel Medical Association Journal*, 3(10), 755–760.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. (2nd Edition). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.1.155>

Collet, C., Averty, P., y Dittmar, A. (2009). Autonomic nervous system and subjective ratings of strain in air-traffic control. *Applied Ergonomics*, 40(1), 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2008.01.019>

Colloca, L., Klinger, R., Flor, H., y Bingel, U. (2013). Placebo analgesia: Psychological and neurobiological mechanisms. *Pain*, 154(4), 511–514. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.002>

Contrada, R. (2010). *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*. (1st edition). Springer Publishing Company.

Cook, D. B., Nagelkirk, P. R., Poluri, A., Mores, J., y Natelson, B. H. (2006). The influence of aerobic fitness and fibromyalgia on cardiorespiratory and perceptual responses to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 54(10), 3351–3362. <https://doi.org/10.1002/art.22124>

Coppens, E., Van Wambeke, P., Morlion, B., Weltens, N., Giao Ly, H., Tack, J., Luyten, P. y Van Oudenhove, L. (2017). Prevalence and impact of childhood adversities and post-traumatic stress disorder in women with fibromyalgia and chronic widespread pain. *European Journal of Pain*, 21(9), 1582-1590. <https://doi.org/10.1002/ejp.1059>

Courtois, C.A., Sonis, J., Brown, L.S., Cook, J., Fairbank, J.A., Friedman, M., Gone, J.P., Jones, R., La Greca, A., Mellman, T., Roberts, J. y Schulz, P. (2017). *Guideline Development Panel for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Adults Adopted as APA Policy*. American Psychiatric Association

- Crettaz, B., Marziniak, M., Willeke, P., Young, P., Hellhammer, D., Stumpf, A., y Burgmer, M. (2013). Stress-Induced Allodynia - Evidence of Increased Pain Sensitivity in Healthy Humans and Patients with Chronic Pain after Experimentally Induced Psychosocial Stress. *PLoS ONE*, 8(8), e69460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069460>
- Cully, J.A. y Teten, A. L. (2008). *A therapist's guide to brief cognitive behavioral therapy*. Department of Veterans Affairs South Central MIRECC.
- Darnall, B. (2019). Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder. En American Psychological Association (Ed.), *Psychological Treatment for Patients With Chronic Pain* (1st ed, pp. 70-92.).
- De Kloet, E. R., Joëls, M., y Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- De Lissnyder, E., Koster, E. H., Goubert, L., Onraedt, T., Vanderhasselt, M. A., y De Raedt, R. (2012). Cognitive control moderates the association between stress and rumination. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(1), 519–525. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.07.004>
- Defrin, R., Ginzburg, K., Solomon, Z., Polad, E., Bloch, M., Govezensky, M., y Schreiber, S. (2008). Quantitative testing of pain perception in subjects with PTSD – Implications for the mechanism of the coexistence between PTSD and chronic pain. *Pain*, 138(2), 450–459. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.05.006>
- Defrin, R., Schreiber, S., y Ginzburg, K. (2015). Paradoxical Pain Perception in Posttraumatic Stress Disorder: The Unique Role of Anxiety and Dissociation. *The Journal of Pain*, 16(10), 961–970. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.06.010>

- Del Giudice, M., Hinnant, J. B., Ellis, B. J., y El-Sheikh, M. (2012). Adaptive patterns of stress responsivity: a preliminary investigation. *Developmental Psychology, 48*(3), 775–790. <https://doi.org/10.1037/a0026519>
- DeLongis, A., Coyne, J. C., Dakof, G., Folkman, S., y Lazarus, R. S. (1982). Relationship of Daily Hassles, Uplifts, and Major Life Events to Health Status. *Health Psychology, 1*(2), 119–136. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.1.2.119>
- DeLongis, A., Folkman, S., y Lazarus, R. S. (1988). The impact of daily stress on health and mood: psychological and social resources as mediators. *Journal of Personality and Social Psychology, 54*(3), 486–495. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.3.486>
- Diener, S. J., Wessa, M., Ridder, S., Lang, S., Diers, M., Steil, R., y Flor, H. (2012). Enhanced stress analgesia to a cognitively demanding task in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders, 136*(3), 1247–1251. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.013>
- Duckworth, M. P., y Iezzi, T. (2005). Chronic pain and posttraumatic stress symptoms in litigating motor vehicle accident victims. *Clinical Journal of Pain, 21*(3), 251–261. <https://doi.org/10.1097/00002508-200505000-00008>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R.D., Stucki, G., Allen, R.R., Bellamy, N., Carr, D.B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B.S., Hertz, S., Jadad, A.R., Kramer, L.D., Manning, D.C.... Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain, 113*(1-2), 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>

Eccleston, C. (2018). Chronic pain as embodied defence: implications for current and future psychological treatments. *Pain*, 159(1), 17–23.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001286>

Edwards, L. y Guillemins, T. (2010). Chronic Stress and the HPA Axis: Clinical Assessment and Therapeutic Considerations. *The Standard*, 9(2), 1–12.

Ehlers, A., y Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 38(4), 319–345. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(99\)00123-0](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00123-0)

Eich, W., Häuser, W., Arnold, B., Jäckel, W., Offenbächer, M., Petzke, F., Schiltenwolf, M., Settan, M., Sommer, C., Tölle, T., Uceyler, N. y Henningsen, P. (2012). Fibromyalgia syndrome. *Der Schmerz*, 26(3), 247–258. <https://doi.org/10.1007/s00482-012-1169-x>

Engel, B.T. (1985). Stress is a noun! no, a verb! no, an adjective!. En T.M. Field, P.M. McCabe y N. Schneiderman (Eds.), *Stress and Coping* (pp.3-11). Lawrence Erlbaum Associates.

Fauvel, J. P., Cerutti, C., Quelin, P., Laville, M., Gustin, M. P., Paultre, C. Z., y Ducher, M. (2000). Mental stress-induced increase in blood pressure is not related to baroreflex sensitivity in middle-aged healthy men. *Hypertension*, 35(4), 887–891. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.4.887>

Fernández, C. y Valeriani, M. (2017). Comorbidity with Fibromyalgia. En V. Guidetti, M. Arruda y A. Ozge (Eds.), *Headache and comorbidities in childhood and adolescence*. (1st ed., pp. 191-196). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-54726-8\\_18](https://doi.org/10.1007/978-3-319-54726-8_18)

Fink, P., y Schröder, A. (2010). One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), 415–426.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.004>

Fischer, S., Doerr, J. M., Strahler, J., Mewes, R., Thieme, K., y Nater, U. M. (2016). Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome—The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 68–77.  
<https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2015.09.018>

Fitzcharles, M. A., Perrot, S., y Häuser, W. (2018). Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *European Journal of Pain*, 22(9), 1565–1576.  
<https://doi.org/10.1002/ejp.1252>

Flierl, M. A., Rittirsch, D., Huber-Lang, M. S., Sarma, J. V., y Ward, P. A. (2008). Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Molecular Medicine*, 14(5–6), 327–336.  
<https://doi.org/10.2119/2007-00130.Flierl>

Fontes, M. A., Xavier, C. H., Marins, F. R., Limborço-Filho, M., Vaz, G. C., Müller-Ribeiro, F. C., y Nalivaiko, E. (2014). Emotional stress and sympathetic activity: Contribution of dorsomedial hypothalamus to cardiac arrhythmias. *Brain Research*, 1554(20), 49–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.01.043>

Frankenhaeuser, M. (1978). Psychoneuroendocrine approaches to the study of emotion as related to stress and coping. *Nebraska Symposium on Motivation. Nebraska Symposium on Motivation*, 26, 123–161.

- Franklin, S. S., Lopez, V. A., Wong, N. D., Mitchell, G. F., Larson, M. G., Vasan, R. S., y Levy, D. (2009). Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 119(2), 243–250. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936>
- Franzen, J., y Brinkmann, K. (2015). Blunted cardiovascular reactivity in dysphoria during reward and punishment anticipation. *International Journal of Psychophysiology*, 95(3), 270–277. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2014.11.007>
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J., y Hellhammer, D. H. (2005). A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 1010–1016. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.04.006>
- Frijling, J. L. (2017). Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1302652>
- Furlan, R., Colombo, S., Perego, F., Atzeni, F., Diana, A., Barbic, F., Porta, A., Pace, F., Malliani, A. y Sarzi-Puttini, P. (2005). Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 32(9), 1787–1793.
- Furlan, R., Porta, A., Costa, F., Tank, J., Baker, L., Schiavi, R., Robertson, D., Malliani, A. y Mosqueda-Garcia, R. (2000). Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*, 101(8), 886–892. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.8.886>

- García, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradiel, N., Montero, J., y Moreno, S. (2008). Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Medicina Clinica, 131*(13), 487–492. <https://doi.org/10.1157/13127277>
- Geisser, M. E., Gracely, R. H., Giesecke, T., Petzke, F. W., Williams, D. A., y Clauw, D. J. (2007). The association between experimental and clinical pain measures among persons with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *European Journal of Pain, 11*(2), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.02.001>
- Gelfand, S. (1964). The relationship of experimental pain tolerance to pain threshold. *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne de Psychologie, 18*(1), 36–42. <https://doi.org/10.1037/h0083283>
- Gerin, W., Pieper, C., y Pickering, T. G. (1993). Measurement reliability of cardiovascular reactivity change scores: a comparison of intermittent and continuous methods of assessment. *Journal of Psychosomatic Research, 37*(5), 493–501. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90005-z](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90005-z)
- Geva, N., y Defrin, R. (2018). Opposite Effects of Stress on Pain Modulation Depend on the Magnitude of Individual Stress Response. *Journal of Pain, 19*(4), 360–371. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.011>
- Girdler, S. S., Maixner, W., Naftel, H. A., Stewart, P. W., Moretz, R. L., y Light, K. C. (2005). Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain, 114*(3), 372–385. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.035>
- Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., y Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain, 151*(2), 280–295. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.011>

Glynn, L. M., Christenfeld, N., y Gerin, W. (2002). The role of rumination in recovery from reactivity: cardiovascular consequences of emotional states. *Psychosomatic Medicine*, 64(5), 714–726. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000031574.42041.23>

Gockel, M., Lindholm, H., Niemistö, L., y Hurri, H. (2008). Perceived disability but not pain is connected with autonomic nervous function among patients with chronic low back pain. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 40(5), 355–358. <https://doi.org/10.2340/16501977-0172>

González-Boto, R., Salguero, A., Tuero, C., y Márquez, S. (2009). Validez concurrente de la versión española del cuestionario de recuperación-estrés para deportistas (RESTQ-SPORT). *Revista de Psicología Del Deporte*, 18(1), 53–72. <https://core.ac.uk/download/pdf/13295925.pdf>

González, J. L., Alonso-Fernández, M., Matías-Pompa, B., Carretero, I., Nieto-Bona, M. P., y López-López, A. (2019). Cardiovascular responses of women with fibromyalgia to a laboratory stressor: Does Post-traumatic Stress Disorder Comorbidity Matter? *Pain Medicine*, 20(5), 988–999. <https://doi.org/10.1093/pmt/pny210>

Gortner, S. R., Rankin, S. H., y Wolfe, M. M. (1988). Elders' recovery from cardiac surgery. *Progress in Cardiovascular Nursing*, 3(2), 54–61.

Gownwald, D. (1977). Paced Auditory Serial-Addition Task: A Measure of Recovery from Concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>

Gracely, R. H., Ceko, M., y Bushnell, M. C. (2012). Fibromyalgia and depression. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/486590>

- Grippo, A. J., Moffitt, J. A., y Johnson, A. K. (2002). Cardiovascular alterations and autonomic imbalance in an experimental model of depression. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 282(5), 1333-1341.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00614.2001>
- Gündüz, N., Polat, A., Erzincan, E., Turan, H., Sade, I., y Tural, Ü. (2018). Psychiatric comorbidity and childhood trauma in fibromyalgia syndrome. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 64(2), 91–99.  
<https://doi.org/10.5606/tftrd.2018.1470>
- Gupta, A., y Silman, A. J. (2004). Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Research & Therapy*, 6(3), 98–106.  
<https://doi.org/10.1186/ar1176>
- Gupta, M. A. (2013). Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *International Review of Psychiatry*, 25(1), 86-99.  
<https://doi.org/10.3109/09540261.2012.736367>
- Gur, A., y Oktayoglu, P. (2008). Status of immune mediators in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 12 (3), 175-181. <https://doi.org/10.1007/s11916-008-0031-4>
- Guymer, E. (2013). Diagnostic challenges Fibromyalgia Background. *Reprinted From Australian Family Physician*, 42(10), 690–694.
- Hall, J., y Guyton, A. (2016). *Tratado de fisiología médica*. Elsevier.

- Hannibal, K. E., y Bishop, M. D. (2014). Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, 94(12), 1816–1825. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130597>
- Harris, G., y Rollman, G. B. (1983). The validity of experimental pain measures. *Pain*, 17(4), 369–376. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90168-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90168-9)
- Häuser, W., Galek, A., Erbslöh-Möller, B., Köllner, V., Kühn-Becker, H., Langhorst, J., Petermann, U., Winkelmann, A., Schmutzler, G., Brähler, E., y Glaesmer, H. (2013). Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: Prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *Pain*, 154(8), 1216–1223. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.034>
- Häuser, W., Hoffmann, E. M., Wolfe, F., Worthing, A. B., Stahl, N., Rothenberg, R., y Walitt, B. (2015). Self-reported childhood maltreatment, lifelong traumatic events and mental disorders in fibromyalgia syndrome: A comparison of US and German outpatients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33 (1), 86–92.
- Häuser, W., Kosseva, M., Ücseyler, N., Klose, P., y Sommer, C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 63(6), 808–820. <https://doi.org/10.1002/acr.20328>
- Häuser, W., Thieme, K., y Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *European Journal of Pain*, 14(1), 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.01.006>
- Hawkins, R. A. (2013). Fibromyalgia: A clinical update. *Journal of the American Osteopathic Association*, 113(9), 680–689. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2013.034>

- Hayes, A. F., y Little, T. D. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis : a regression-based approach*. Guilford Press.
- Heidari, J., Mierswa, T., Hasenbring, M., Kleinert, J., Levenig, C., Belz, J., y Kellmann, M. (2018). Recovery-stress patterns and low back pain: Differences in pain intensity and disability. *Musculoskeletal Care*, 16(1), 18–25. <https://doi.org/10.1002/msc.1195>
- Heim, C., y Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023-1039. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01157-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01157-X)
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S., Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A.H. y Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and automatic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association*, 284(5), 592–597. <https://doi.org/10.1001/jama.284.5.592>
- Hellou, R., Häuser, W., Brenner, I., Buskila, D., Jacob, G., Elkayam, O., Aloush, V. y Ablin, J. N. (2017). Self-reported childhood maltreatment and traumatic events among Israeli patients suffering from fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Pain Research and Management*, 2017, 3865249, 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/3865249>
- Herman, J. P., Flak, J., y Jankord, R. (2008). Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Progress in Brain Research*, 170, 353-364. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00429-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00429-9)
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., y Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary- adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29(8), 1201-1213. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006>

- Higgins, N. M., y Hughes, B. M. (2012). Individual differences in the impact of attentional bias training on cardiovascular responses to stress in women. *Anxiety, Stress & Coping*, 25(4), 381–395. <https://doi.org/10.1080/10615806.2011.616956>
- Hill, M. N., y Tasker, J. G. (2012). Endocannabinoid Signaling, Glucocorticoid-Mediated Negative Feedback and Regulation of the HPA Axis. *Neuroscience*, 204, 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.030>.Endocannabinoid
- Hiller, W., Rief, W., y Brähler, E. (2006). Somatization in the population: From mild bodily misperceptions to disabling symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(9), 704–712. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0082-y>
- Hoeger-Bement, M., Weyer, A., Keller, M., Harkins, A. L., y Hunter, S. K. (2010). Anxiety and stress can predict pain perception following a cognitive stress. *Physiology and Behavior*, 101(1), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.04.021>
- Hoge, C. W., Terhakopian, A., Castro, C. A., Messer, S. C., y Engel, C. C. (2007). Association of posttraumatic stress disorder with somatic symptoms, health care visits, and absenteeism among Iraq war veterans. *American Journal of Psychiatry*, 164(1), 150–153. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.1.150>
- Hubbard, C. S., Hong, J., Jiang, Z., Ebrat, B., Suyenobu, B., Smith, S., Heendeniya, N., Naliboff, B.D., Tillisch, K., Mayer, E.A., y Labus, J. S. (2015). Increased attentional network functioning related to symptom severity measures in females with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(9), 1282–1294. <https://doi.org/10.1111/nmo.12622>

- Hudson, J. I., Arnold, L. M., Keck, P. E., Auchenbach, M. B., y Pope, H. G. (2004). Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 56(11), 884–891. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.009>
- Jahan, F., Nanji, K., Qidwai, W., y Qasim, R. (2012). Fibromyalgia syndrome: An overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Medical Journal*, 27(3), 192–195. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.44>
- Janssen, S. A., Spinhoven, P., y Brosschot, J. F. (2001). Experimentally induced anger, cardiovascular reactivity, and pain sensitivity. *Journal of Psychosomatic Research*, 51(3), 479–485. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00222-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00222-7)
- Japundžić-Žigon, N. (2013). Vasopressin and oxytocin in control of the cardiovascular system. *Current Neuropharmacology*, 11(2), 218–230. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311020008>
- Jennings, J. R., Kamarck, T., Stewart, C., Eddy, M., y Johnson, P. (2007). Alternate Cardiovascular Baseline Assessment Techniques: Vanilla or Resting Baseline. *Psychophysiology*, 29(6), 742–750. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1992.tb02052.x>
- Joëls, M. (2008). Functional actions of corticosteroids in the hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 312-321. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.064>
- Joëls, M., y Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 459–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Joëls, M., Karst, H., Krugers, H. J., y Lucassen, P. J. (2007). Chronic stress: Implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 28(2-3), 72-96. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.04.001>

Kadetoff, D., Lampa, J., Westman, M., Andersson, M., y Kosek, E. (2012). Evidence of central inflammation in fibromyalgia - Increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *Journal of Neuroimmunology*, 242(1–2), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.10.013>

Kallus, W. K. (1995). *Der Erholungs-Belastungs-Fragebogen (EBF) [The recovery-Stress Questionnaire]*. Swets & Zeitlinger.

Kallus, W. K. (2002). Impact of recovery in different areas of application. En M. Kellmann (Ed.), *Enhancing Recovery: preventing underperformance in athletes* (pp. 283–300). Human Kinetics.

Kallus, W. y Kellmann, M. (2016). *The Recovery-Stress Questionnaires: User Manual*. Pearson Assessment & Information GmbH.

Keane, T., y Barlow, D. (2002). Posttraumatic stress disorder. En D. Barlow (Ed.), *Anxiety and Its Disorders* (2nd ed., pp. 418–453). Guilford.

Kellmann, M. (2010). Preventing overtraining in athletes in high-intensity sports and stress/recovery monitoring. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20, 95–102. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01192.x>

Kellmann, M., y Günther, K. D. (2000). Changes in stress and recovery in elite rowers during preparation for the Olympic Games. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(3), 676–683. <https://doi.org/10.1097/00005768-200003000-00019>

Kellmann, M., y Kallus, W. K. (2016). The Recovery-Stress Questionnaire for Athletes. En W. K. Kallus & M. Kellmann (Eds.), *The Recovery-Stress Questionnaires: User Manual* (pp. 89–134). Pearson.

- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., y Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048–1060. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>
- Kirschbaum, C., Prüssner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N. y Hellhammer, D. H. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57(5), 468–474. <https://doi.org/10.1097/00006842-199509000-00009>
- Koh, C. W., y Drummond, P. D. (2006). Dissociation between pain and the nociceptive blink reflex during psychological arousal. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 851–854. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.004>
- Kraft, A. J., y Luecken, L. J. (2009). Childhood parental divorce and cortisol in young adulthood: Evidence for mediation by family income. *Psychoneuroendocrinology*, 34(9), 1363–1369. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.04.008>
- Krahé, C., Springer, A., Weinman, J. A., y Fotopoulou, A. (2013). The social modulation of pain: others as predictive signals of salience - a systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7 (386), 1-21. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00386>
- Kraus, A., Geuze, E., Schmahl, C., Greffrath, W., Treede, R. D., Bohus, M., y Vermetten, E. (2009). Differentiation of pain ratings in combat-related posttraumatic stress disorder. *Pain*, 143(3), 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.018>
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. McGraw-Hill.

- Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., y Heard, A. R. (2002). Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 8(2), 77–84.  
<https://doi.org/10.1097/00124743-200204000-00003>
- Legramante, J. M., Raimondi, G., Massaro, M., y Iellamo, F. (2001). Positive and negative feedback mechanisms in the neural regulation of cardiovascular function in healthy and spinal cord-injured humans. *Circulation*, 103(9), 1250–1255.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.9.1250>
- Lesage, F. X., Berjot, S., y Deschamps, F. (2012). Clinical stress assessment using a visual analogue scale. *Occupational Medicine*, 62(8), 600–605.  
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqs140>
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D., y Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception-I. *Behaviour Research and Therapy*, 21(4), 401–408.  
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90009-8)
- Liberzon, I., Taylor, S. F., Phan, K. L., Britton, J. C., Fig, L. M., Bueller, J. A., Koeppe, R.A., y Zubieta, J. K. (2007). Altered Central  $\mu$ -Opioid Receptor Binding After Psychological Trauma. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1030–1038.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.021>
- Licht, C. M., de Geus, E. J., Seldenrijk, A., van Hout, H. P., Zitman, F. G., van Dyck, R., y Penninx, B. W. (2009). Depression Is Associated With Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension. *Hypertension*, 53(4), 631–638.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126698>

- Liedl, A., y Knaevelsrud, C. (2008). Chronic pain and PTSD: the Perpetual Avoidance Model and its treatment implications. *Torture: Quarterly Journal on Rehabilitation of Torture Victims and Prevention of Torture*, 18(2), 69–76.
- Lipman, R. D., Grossman, P., Bridges, S. E., Hamner, J. W., y Taylor, J. A. (2002). Mental stress response, arterial stiffness, and baroreflex sensitivity in healthy aging. *The Journals of Gerontology*, 57(7), 279-284. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.7.b279>
- Littlejohn, G., y Guymer, E. (2018). Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Seminars in Immunopathology*, 40(3), 291-300. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0672-2>
- Llabre, M. M., Spitzer, S. B., Saab, P. G., Ironson, G. H., y Schneiderman, N. (1991). The reliability and specificity of delta versus residualized change as measures of cardiovascular reactivity to behavioral challenges. *Psychophysiology*, 28(6), 701–711. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1991.tb01017.x>
- Logan, H., Lutgendorf, S., Rainville, P., Sheffield, D., Iverson, K., y Lubaroff, D. (2001). Effects of stress and relaxation on capsaicin-induced pain. *The Journal of Pain*, 2(3), 160–170. <https://doi.org/10.1054/jpai.2001.21597>
- López, A., Gómez, L., y Ruiz, G. (2009). Trastorno de estrés postraumático y dolor crónico: nexos entre psico y pato(logía). *Escritos de Psicología*, 3(1), 8–19.
- Lovallo, W. R., Farag, N. H., Sorocco, K. H., Cohoon, A. J., y Vincent, A. S. (2012). Lifetime Adversity Leads to Blunted Stress Axis Reactivity: Studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project. *Biological Psychiatry*, 71(4), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.018>

Lowrance, S. A., Ionadi, A., McKay, E., Douglas, X., y Johnson, J. D. (2016). Sympathetic nervous system contributes to enhanced corticosterone levels following chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*, 68, 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.027>

Lucini, D., Di Fede, G., Parati, G., y Pagani, M. (2005). Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension*, 46(5), 1201–1206. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000185147.32385.4b>

Ludäscher, P., Valerius, G., Stiglmayr, C., Mauchnik, J., Lanius, R. A., Bohus, M., y Schmahl, C. (2010). Pain sensitivity and neural processing during dissociative states in patients with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 35(3), 177–184. <https://doi.org/10.1503/jpn.090022>

Lumley, M. A., Cohen, J. L., Borscz, G. S., Cano, A., Radcliffe, A. M., Porter, L. S., Schubiner, H., y Keefe, F. J. (2011). Pain and emotion: a biopsychosocial review of recent research. *Journal of Clinical Psychology*, 67(9), 942–968. <https://doi.org/10.1002/jclp.20816>

Lyon, P., Cohen, M., y Quintner, J. (2011). An Evolutionary Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain (Fibromyalgia Syndrome). *Pain Medicine*, 12(8), 1167–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01168.x>

Maeng, L. Y., y Milad, M. R. (2017). Post-Traumatic Stress Disorder: The Relationship Between the Fear Response and Chronic Stress. *Chronic Stress*, 1, 1-13. <https://doi.org/10.1177/2470547017713297>

- Martínez-Lavín, M., Hermosillo, A. G., Mendoza, C., Ortiz, R., Cajigas, J. C., Pineda, C., Nava, A., y Vallejo, M. (1997). Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 24(4), 714–718.
- Martínez-Lavín, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M., y Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 41(11), 1966–1971. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199811\)41:11<1966::AID-ART11>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199811)41:11<1966::AID-ART11>3.0.CO;2-O)
- Martínez-Martínez, L.A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., y Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 20(3), 146–150. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>
- Martínez-Plaza, C. A. (2006). *Estrés: aspectos médicos*. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- Mason, J. W. (1971). A re-evaluation of the concept of ‘non-specificity’ in stress theory. *Journal of Psychiatric Research*, 8(3–4), 323–333. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(71\)90028-8](https://doi.org/10.1016/0022-3956(71)90028-8)
- Mayer, E. A. (2007). Somatic manifestations of traumatic stress. En R. L. and M. B. L.J. Kirmayer (Ed.). *Understanding trauma: integrating biological, clinical and cultural perspectives* (pp. 142–170). Cambridge University Press.
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>

- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- McEwen, B. S., y Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186, 190-222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>
- McEwen, B. S., y Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, 43(1), 2-15. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00024-7)
- McFarlane, A. C. (2010). The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry*, 9(1), 3–10.  
<https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00254.x>
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Tureckl, G., y Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342–348.  
<https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- McLean, S. A., Clauw, D. J., Abelson, J. L., y Liberzon, I. (2005). The development of persistent pain and psychological morbidity after motor vehicle collision: Integrating the potential role of stress response systems into a biopsychosocial model. *Psychosomatic Medicine*, 67(5), 783-790. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000181276.49204.bb>

- Mechlin, M. B., Maixner, W., Light, K. C., Fisher, J. M., y Girdler, S. S. (2005). African Americans Show Alterations in Endogenous Pain Regulatory Mechanisms and Reduced Pain Tolerance to Experimental Pain Procedures. *Psychosomatic Medicine*, 67(6), 948–956. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000188466.14546.68>
- Meeus, M., Goubert, D., De Backer, F., Struyf, F., Hermans, L., Coppieters, I., De Wandele, I., Da Silva, H., y Calders, P. (2013). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43(2), 279–287. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.03.004>
- Meeus, M., y Nijs, J. (2007). Central sensitization: A biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology*, 26, 465–473. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0433-9>
- Mendelson, N., Gontmacher, B., Vodonos, A., Novack, V., Abu-AjAj, M., Wolak, A., Shalev, H., y Wolak, T. (2018). Benzodiazepine Consumption Is Associated With Lower Blood Pressure in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM): Retrospective Analysis of 4938 ABPMs. *American Journal of Hypertension*, 31(4), 431–437. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx188>
- Mickleborough, M. J., Daniels, J. K., Coupland, N. J., Kao, R., Williamson, P. C., Lanius, U. F., Hegadoren, K., Schore, A., Densmore, M., Stevens, T., y Lanius, R. A. (2011). Effects of trauma-related cues on pain processing in posttraumatic stress disorder: An fMRI investigation. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(1), 6–14. <https://doi.org/10.1503/jpn.080188>

- Miki, K., Nakae, A., Shi, K., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M., Ikeda, M., Shibata, M., Yukioka, M., y Hashimoto, R. (2018). Frequency of mental disorders among chronic pain patients with or without fibromyalgia in Japan. *Neuropsychopharmacology Reports*, 38(4), 167–174. <https://doi.org/10.1002/npr2.12025>
- Miller, G. E., Chen, E., y Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25–45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Moeller-Bertram, T., Strigo, I. A., Simmons, A. N., Schilling, J. M., Patel, P., y Baker, D. G. (2014). Evidence for Acute Central Sensitization to Prolonged Experimental Pain in Posttraumatic Stress Disorder. *Pain Medicine*, 15(5), 762–771. <https://doi.org/10.1111/pme.12424>
- Morgan, C. A., Hazlett, G., Wang, S., Richardson, E. G., Schnurr, P., y Southwick, S. M. (2001). Symptoms of Dissociation in Humans Experiencing Acute, Uncontrollable Stress: A Prospective Investigation. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1239–1247. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1239>
- Morrison, R., y O'Connor, R. C. (2005). Predicting psychological distress in college students: The role of rumination and stress. *Journal of Clinical Psychology*, 61(4), 447–460. <https://doi.org/10.1002/jclp.20021>
- Mostoufi, S., Godfrey, K. M., Ahumada, S. M., Hossain, N., Song, T., Wright, J. J., Lohr, J.B., y Afari, N. (2014). Pain sensitivity in posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders: A preliminary case control study. *Annals of General Psychiatry*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12991-014-0031-1>

- Murray, J., Ehlers, A., y Mayou, R. A. (2002). Dissociation and post-traumatic stress disorder: Two prospective studies of road traffic accident survivors. *British Journal of Psychiatry*, 180, 363–368. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.4.363>
- Nakamura, I., Nishioka, K., Usui, C., Osada, K., Ichibayashi, H., Ishida, M., Turk, D.C., Matsumoto, Y., y Nishioka, K. (2014). An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis Care and Research*, 66(7), 1093–1101. <https://doi.org/10.1002/acr.22277>
- Naschitz, J. E., Rozenbaum, M., Fields, M. C., Enis, S., Manor, H., Dreyfuss, D., Peck, S., Peck, E.R., Babich, J.P., Mintz, E.P., Sabo, E., Slobodin, G. y Rosner, I. (2005). Cardiovascular reactivity in fibromyalgia: evidence for pathogenic heterogeneity. *The Journal of Rheumatology*, 32(2), 335–339.
- Naschitz, J. E., Rozenbaum, M., Rosner, I., Sabo, E., Priselac, R., Shaviv, N., Ahdoot, M., Gaitini, L., Eldar, S., y Yeshurun, D. (2001). Cardiovascular response to upright tilt in fibromyalgia differs from that in chronic fatigue syndrome. *Journal of Rheumatology*, 28(6), 1356–1360.
- Nijenhuis, E. R., Van der Hart, O., y Kruger, K. (2002). The psychometric characteristics of the traumatic experiences checklist (TEC): first findings among psychiatric outpatients. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 9(3), 200–210. <https://doi.org/10.1002/cpp.332>
- Nilsen, K. B., Sand, T., Westgaard, R. H., Stovner, L. J., White, L. R., Bang Leistad, R., Helde, G., y Rø, M. (2007). Autonomic activation and pain in response to low-grade mental stress in fibromyalgia and shoulder/neck pain patients. *European Journal of Pain*, 11(7), 743–755. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.11.004>

- Nilsen, K. B., Westgaard, R. H., Stovner, L. J., Helde, G., Rø, M., y Sand, T. H. (2006). Pain induced by low-grade stress in patients with fibromyalgia and chronic shoulder/neck pain, relation to surface electromyography. *European Journal of Pain*, 10(7), 615–627. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.10.001>
- Nixon, R. D., Resick, P. A., y Nishith, P. (2004). An exploration of comorbid depression among female victims of intimate partner violence with posttraumatic stress disorder. *Journal of Affective Disorders*, 82(2), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.01.008>
- Norton, P. J., y Asmundson, G. J. (2003). Amending the fear-avoidance model of chronic pain: What is the role of physiological arousal?. *Behavior Therapy*, 34(1), 17–30. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(03\)80019-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(03)80019-9)
- O'Toole, B. I., y Catts, S. V. (2008). Trauma, PTSD, and physical health: An epidemiological study of Australian Vietnam veterans. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.07.006>
- Ogorevc, J., Podlesek, A., Gersak, G., y Drnovsek, J. (2011). The effect of mental stress on psychophysiological parameters. *IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications*, 294–299. <https://doi.org/10.1109/MeMeA.2011.5966692>
- Olsen, R. B., Bruehl, S., Nielsen, C. S., Rosseland, L. A., Eggen, A. E., y Stubhaug, A. (2014). Chronic pain and cardiovascular stress responses in a general population: the Tromsø Study. *Journal of Behavioral Medicine*, 37(6), 1193–1201. <https://doi.org/10.1007/s10865-014-9568-3>

- Orr, S. P., Metzger, L. J., y Pitman, R. K. (2002). Psychophysiology of post-traumatic stress disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 271–293. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(01\)00007-7](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(01)00007-7)
- Otis, J. D., Keane, T. M., y Kerns, R. D. (2003). An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 40(5), 397–406. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2003.09.0397>
- Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L., y Weiss, D. S. (2003). Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 129(1), 52–73. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.1.52>
- Parati, G., Casadei, R., Groppelli, A., Di Rienzo, M., y Mancia, G. (1989). Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*, 13(6 Pt 1), 647–655. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.13.6.647>
- Peres, J. F., Gonçalves, A. L., y Peres, M. F. (2009). Psychological trauma in chronic pain: implications of PTSD for fibromyalgia and headache disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 13(5), 350–357. <https://doi.org/10.1007/s11916-009-0057-2>
- Phillips, A. C. (2011). Blunted cardiovascular reactivity relates to depression, obesity, and self-reported health. *Biological Psychology*, 86(2), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.016>
- Pongratz, G., y Straub, R. H. (2014). The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Research and Therapy*, 16(504), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0504-2>

Prip, K., Persson, A. L., y Sjölund, B. H. (2012). Pain when walking: Individual sensory profiles in the foot soles of torture victims - A controlled study using quantitative sensory testing. *BMC International Health and Human Rights*, 12(40), 1-10  
<https://doi.org/10.1186/1472-698X-12-40>

Radstaak, M., Geurts, S. A., Brosschot, J. F., Cillessen, A. H., y Kompier, M. A. J. (2011). The role of affect and rumination in cardiovascular recovery from stress. *International Journal of Psychophysiology*, 81(3), 237–244.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.06.017>

Rahman, A., Underwood, M., y Carnes, D. (2014). Fibromyalgia. *BMJ*, 348, 1–12.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.g1224>

Ravn, S. L., Vaegter, H. B., Cardel, T., y Andersen, T. E. (2018). The role of posttraumatic stress symptoms on chronic pain outcomes in chronic pain patients referred to rehabilitation. *Journal of Pain Research*, 11, 527–536.  
<https://doi.org/10.2147/JPR.S155241>

Reinhardt, T., Kleindienst, N., Treede, R. D., Bohus, M., y Schmahl, C. (2013). Individual Modulation of Pain Sensitivity under Stress. *Pain Medicine*, 14(5), 676–685.  
<https://doi.org/10.1111/pme.12090>

Remus, J. L., Stewart, L. T., Camp, R. M., Novak, C. M., y Johnson, J. D. (2015). Interaction of Metabolic Stress With Chronic Mild Stress in Altering Brain Cytokines and Sucrose Preference. *Behavioral Neuroscience*, 129(3), 321–330.  
<https://doi.org/10.1037/bne0000056>

Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, Á., y Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(2), 125–134.

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

Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, Á., Martín-Vázquez, M., y Duschek, S. (2010). Aberrances in Autonomic Cardiovascular Regulation in Fibromyalgia Syndrome and Their Relevance for Clinical Pain Reports. *Psychosomatic Medicine*, 72(5), 462–470.

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

Rodriguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., y Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and cytokines. *Immunology Letters*, 161(2), 200–203.

<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009>

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, - D. R., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I.C., Braune, S., Flor, H., Huge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., y Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231–243.

<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>

Rothermund, K., Brandtstädtter, J., Meinger, C., y Anton, F. (2002). Nociceptive sensitivity and control: Hypo- and hyperalgesia under two different modes of coping. *Experimental Psychology*, 49(1), 57–66. <https://doi.org/10.1027//1618-3169.49.1.57>

Roussel, N. A., Nijs, J., Meeus, M., Mylius, V., Fayt, C., y Oostendorp, R. (2013). Central Sensitization and Altered Central Pain Processing in Chronic Low Back Pain Fact or Myth? *Clinical Journal of Pain*, 29(7), 625-638.

<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31826f9a71>.

Roy-Byrne, P., Smith, W. R., Goldberg, J., Afari, N., y Buchwald, D. (2004). Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue. *Psychological Medicine*, 34(2), 363–368. <https://doi.org/10.1017/s0033291703008894>

Rudhy, J. (2016). Emotional Modulation of Pain. En M. Al'Absi y M.A. Flaten (Eds.), *Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion* (1st ed., pp. 51-75). Academic Press.

Ruiz-Párraga, G. T., y López-Martínez, A. E. (2014). The contribution of posttraumatic stress symptoms to chronic pain adjustment. *Health Psychology*, 33(9), 958–967. <https://doi.org/10.1037/hea0000040>

Sabharwal, R. (2014). The link between stress disorders and autonomic dysfunction in muscular dystrophy. *Frontiers in Physiology*, 5(25), 1-6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00025>

Salomon, K., Bylsma, L. M., White, K. E., Panaite, V., y Rottenberg, J. (2013). Is blunted cardiovascular reactivity in depression mood-state dependent? A comparison of major depressive disorder remitted depression and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology*, 90(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.05.018>

Salomon, K., Clift, A., Karlsdóttir, M., y Rottenberg, J. (2009). Major depressive disorder is associated with attenuated cardiovascular reactivity and impaired recovery among those free of cardiovascular disease. *Health Psychology*, 28(2), 157–165. <https://doi.org/10.1037/a0013001>

- Sandi, C. (2001). *Estrés. Consecuencias psicológicas, fisiológicas y clínicas*. Sanz y Torres
- Sapolsky, R. (2008). *¿Por que las cebras no tienen ulcera?: la guia del estres*. Alianza editorial.
- Sapolsky, R. M. (2005). The influence of social hierarchy on primate health. *Science*, 308(5722), 648-652. <https://doi.org/10.1126/science.1106477>
- Sarason, I. G., Johnson, J. H., y Siegel, J. M. (1978). Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46(5), 932–946. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.46.5.932>
- Schmahl, C., Meinzer, M., Zeuch, A., Fichter, M., Cebulla, M., Kleindienst, N., Ludäscher, P., Steil, R., y Bohus, M. (2010). Pain sensitivity is reduced in borderline personality disorder, but not in posttraumatic stress disorder and bulimia nervosa. *World Journal of Biological Psychiatry*, 11(2 pt2), 364–371. <https://doi.org/10.3109/15622970701849952>
- Schmidt-Wilcke, T., y Clauw, D. J. (2011). Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(9), 518–527. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.98>
- Schwerdtfeger, A., y Rosenkaimer, A.K. (2011). Depressive symptoms and attenuated physiological reactivity to laboratory stressors. *Biological Psychology*, 87(3), 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.009>
- Secades, G., Barquín, R., Vega, D., y Márquez, R. (2017). Resiliencia y recuperación-estrés en deportistas de competición. *Cuadernos de Psicología Del Deporte*, 17(2), 73–80.
- Sharp, T. J., y Harvey, A. G. (2001). Chronic pain and posttraumatic stress disorder: Mutual maintenance? *Clinical Psychology Review*, 21(6), 857-77. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(00\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(00)00071-4)

- Sherman, J. J., Turk, D. C., y Okifuji, A. (2000). Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *The Clinical Journal of Pain*, 16(2), 127–134. <https://doi.org/10.1097/00002508-200006000-00006>
- Simeon, D., Knutelska, M., Yehuda, R., Putnam, F., Schmeidler, J., y Smith, L. M. (2007). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Dissociative Disorders, Post-Traumatic Stress Disorder, and Healthy Volunteers. *Biological Psychiatry*, 61(8), 966–973. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.030>
- Smith, M. T., y Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*, 8(2), 119–132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)
- Smith, S. B., Maixner, D. W., Fillingim, R. B., Slade, G., Gracely, R. H., Ambrose, K., Zaykin, D.V., Hyde, C., John, S., Tan, K., Maixner, W., y Diatchenko, L. (2012). Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 64(2), 584–593. <https://doi.org/10.1002/art.33338>
- Soligard, T., Schwellnus, M., Alonso, J. M., Bahr, R., Clarsen, B., Dijkstra, H. P., Gabbett, T., Gleeson, M., Hägglund, M., Hutchinson, M.R., Janse van Rensburg, C., Khan, K.M., Meeusen, R., Orchard, J.W., Pluim, B.M., Raftery, M., Budgett, R., y Engebretsen, L. (2016). How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. *British Journal of Sports Medicine*, 50(17), 1030–1041. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096581>

- Spaziani, R., Bayati, A., Redmond, K., Bajaj, H., Mazzadi, S., Bienenstock, J., Collins, S.M., y Kamath, M. V. (2008). Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterology and Motility*, 20, 336-342. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01137.x>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., y Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press.
- Spindelegger, C. J., Papageorgiou, K., Grohmann, R., Engel, R., Greil, W., Konstantinidis, A., Agelink, M.W., Bleich, S., Ruether, E., Toto, S., y Kasper, S. (2015). Cardiovascular Adverse Reactions During Antidepressant Treatment: A Drug Surveillance Report of German-Speaking Countries Between 1993 and 2010. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(4), 1-9. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu080>
- Sprenger, C., Eippert, F., Finsterbusch, J., Bingel, U., Rose, M., y Büchel, C. (2012). Attention modulates spinal cord responses to pain. *Current Biology*, 22(11), 1019–1022. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.04.006>
- Spruill, T. M. (2010). Chronic psychosocial stress and hypertension. *Current Hypertension Reports*, 12(1), 10–16. <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0084-8>
- Stam, R. (2007). PTSD and stress sensitisation: A tale of brain and body. Part 1: Human studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31(4), 530-557. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.010>
- Staud, R. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia: Pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research and Therapy*, 8(208), 1-7. <https://doi.org/10.1186/ar1950>

- Staud, R. (2008). Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Future Rheumatology*, 3(5), 475–483. <https://doi.org/10.2217/17460816.3.5.475>
- Stephens, M. A., y Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: Role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Research: Current Reviews*, 34(4), 468-483.
- Sullivan, M. J. L., y Bishop, S. P. J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(7), 524–532. <https://doi.org/10.1037//1040-3590.7.4.524>
- Tak, L. M., y Rosmalen, J. G. (2010). Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), 461-468.. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.12.004>
- Talotta, R., Bazzichi, L., Di Franco, M., Casale, R., Batticciotto, A., Gerardi, M. C., y Sarzi-Puttini, P. (2017). One year in review 2017: Fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35(105), 6–12.
- Tamashiro, K. L., Nguyen, M. M., y Sakai, R. R. (2005). Social stress: From rodents to primates. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.03.001>
- Thieme, K., Rose, U., Pinkpank, T., Spies, C., Turk, D. C., y Flor, H. (2006). Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(5), 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.07.004>

- Thieme, K., Turk, D. C., Gracely, R. H., Maixner, W., y Flor, H. (2015). The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *Journal of Pain*, 16(2), 186–196. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.11.009>
- Tolin, D. F., y Foa, E. B. (2006). Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, 132(6), 959–992. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.959>
- Turk, D., y Sherman, J. (2002). Treatment of patients with fibromyalgia syndrome. En D. Turk y R.J. Gatchel (Eds.). *Psychological approaches to pain management*. (2nd ed., pp. 390–416). Guilford Press.
- Tyrka, A. R., Price, L. H., Marsit, C., Walters, O. C., y Carpenter, L. L. (2012). Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: Preliminary findings in healthy adults. *PLoS ONE*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030148>
- Uchino, B. N., Uno, D., Holt-Lunstad, J., y Flinders, J. B. (1999). Age-related differences in cardiovascular reactivity during acute psychological stress in men and women. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 54(6), 339-346. <https://doi.org/10.1093/geronb/54b.6.p339>
- Uguz, F., Çiçek, E., Salli, A., Karahan, A. Y., Albayrak, I., Kaya, N., y Uğurlu, H. (2010). Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry*, 32(1), 105–107. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.07.002>
- Uhlig, T. (1999). *Erholung als biopsychologisches Konstrukt [Recovery as biopsychological construct]*. Julius Maximilians University

- Vachon-Presseau, E., Roy, M., Martel, M.-O., Caron, E., Marin, M.-F., Chen, J., Albouy, G., Plante, I., Sullivan, M.J., Lupien, S.J., y Rainville, P. (2013). The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain : A Journal of Neurology*, 136(3 Pt3), 815–827. <https://doi.org/10.1093/brain/aws371>
- Vægter, H. B., Andersen, T. E., Harvold, M., Andersen, P. G., y Graven-Nielsen, T. (2018). Increased Pain Sensitivity in Accident-related Chronic Pain Patients with Comorbid Posttraumatic Stress. *Clinical Journal of Pain*, 34(4), 313–321. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000543>
- Vallejo, M. A., Vallejo-Slocker, L., Rivera, J., Offenbächer, M., Dezutter, J., y Toussaint, L. (2020). Self-forgiveness in fibromyalgia patients and its relationship with acceptance, catastrophising and coping. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(123), 79–85.
- Van Damme, S., Legrain, V., Vogt, J., y Crombez, G. (2010). Keeping pain in mind: A motivational account of attention to pain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(2), 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.005>
- Van Houdenhove, B., Eede, F. Van Den, y Luyten, P. (2009). Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a ‘crash’ in the stress system?. *Medical Hypotheses*, 72(6), 701–705. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.11.044>
- Van Houdenhove, B., y Egle, U. T. (2004). Fibromyalgia: A stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73(5), 267–275. <https://doi.org/10.1159/000078843>

- Van Houdenhove, B., Kempke, S., y Luyten, P. (2010). Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Current Psychiatry Reports*, 12(3), 208–214. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0105-y>
- Varinen, A., Kosunen, E., Mattila, K., Koskela, T., y Sumanen, M. (2017). The relationship between childhood adversities and fibromyalgia in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 99, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.06.011>
- Vedantham, K., Brunet, A., Boyer, R., Weiss, D. S., Metzler, T. J., y Marmar, C. R. (2001). Posttraumatic stress disorder, trauma exposure, and the current health of Canadian bus drivers. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(2), 149–155. <https://doi.org/10.1177/070674370104600206>
- Verkuyl, J. M., Hemby, S. E., y Jöels, M. (2004). Chronic stress attenuates GABAergic inhibition and alters gene expression of parvocellular neurons in rat hypothalamus. *European Journal of Neuroscience*, 20(6), 1665–1673. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03568.x>
- Villemure, C., y Bushnell, M. C. (2009). Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *Journal of Neuroscience*, 29(3), 705–715. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3822-08.2009>
- Vincent, A., Lahr, B. D., Wolfe, F., Clauw, D. J., Whipple, M. O., Oh, T. H., Barton, D.L., y St. Sauver, J. (2013). Prevalence of fibromyalgia: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester epidemiology project. *Arthritis Care and Research*, 65(5), 786–792. <https://doi.org/10.1002/acr.21896>

- Vlaeyen, J. W., Kole-Snijders, A. M., Boeren, R. G., y Van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62(3), 363–372. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00279-N](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00279-N)
- Vlaeyen, J. W., y Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain*, 85(3), 317-332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)
- Vlaeyen, J. W., Seelen, H. A., Peters, M., De Jong, P., Aretz, E., Beisiegel, E., y Weber, W. E. J. (1999). Fear of movement/(re)injury and muscular reactivity in chronic low back pain patients: An experimental investigation. *Pain*, 82(3), 297–304. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00054-8)
- Voellmin, A., Winzeler, K., Hug, E., Wilhelm, F. H., Schaefer, V., Gaab, J., La Marca, R., Pruessner, J.C., y Bader, K. (2015). Blunted endocrine and cardiovascular reactivity in young healthy women reporting a history of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 58–67. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.008>
- Von Känel, R., Carney, R. M., Zhao, S., y Whooley, M. A. (2011). Heart rate variability and biomarkers of systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Clinical Research in Cardiology*, 100(3), 241–247. <https://doi.org/10.1007/s00392-010-0236-5>
- Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D., y Main, C. J. (1993). A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*, 52(2), 157–168. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90127-B](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90127-B)
- Wall, P., y Melzack, R. (1999). *Textbook of pain* (4th ed.). Churchill Livingstone.

Weber, C. S., Thayer, J. F., Rudat, M., Wirtz, P. H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., Perschel, F.H., Arck, P.C., y Deter, H. C. (2010). Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European Journal of Applied Physiology*, 109(2), 201–211. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1341-x>

Weisenberg, M., Aviram, O., Wolf, Y., y Raphaeli, N. (1984). Relevant and irrelevant anxiety in the reaction to pain. *Pain*, 20(4), 371–383. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(84\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(84)90114-3)

Wessa, M., y Rohleder, N. (2007). Endocrine and inflammatory alterations in post-traumatic stress disorder. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, 2(1), 91-122. <https://doi.org/10.1586/17446651.2.1.91>

White, K. P., Speechley, M., Hart, M., y Ostbye, T. (1999). The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *Journal of Rheumatology*, 26(7), 1570–1576.

Wilens, T. E., Biederman, J., Baldessarini, R. J., Geller, B., Schleifer, D., Spencer, T. J., Birmaher, B., y Goldblatt, A. (1996). Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(11), 1491–1501. <https://doi.org/10.1097/00004583-199611000-00018>

Williams, D. (2005). Cognitive and behavioral approaches to chronic pain. En D. J. Wallace y D. Clauw (Eds.), *Fibromyalgia & other central pain syndromes*, (pp. 343–352). Lippincott Williams & Wilkins.

- Williams, L. J., Jacka, F. N., Pasco, J. A., Dodd, S., y Berk, M. (2006). Depression and pain: an overview. *Acta Neuropsychiatrica*, 18 (2), 79–87. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2006.00130.x>.
- Woda, A., Picard, P., y Dutheil, F. (2016). Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 127-35. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.05.017>
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., y Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care and 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., y 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.semarthrit.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., y Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I.J., Winfield, J.B., y Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., y Hebert, L. (1995). The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the General-Population. *Arthritis and 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., Franklin, C.M., 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. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>

Wolfe, F., y Walitt, B. (2013). Culture, science and the changing nature of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, 9, 751-755. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.96>

Wolfe, F., Walitt, B., Perrot, S., Rasker, J. J., y Häuser, W. (2018). Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS ONE*, 13(9), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203755>

Wright, B. J., O'Brien, S., Hazi, A., y Kent, S. (2015). Increased systolic blood pressure reactivity to acute stress is related with better self-reported health. *Scientific Reports*, 4(6882), 1-5. <https://doi.org/10.1038/srep06882>

Wright, R. A. (1998). Ability Perception and Cardiovascular Response to Behavioral Challenge. En *Personal Control in Action* (pp. 197–232). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2901-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2901-6_8)

Yavne, Y., Amital, D., Watad, A., Tiosano, S., y 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>

Yoshida, W., Seymour, B., Koltzenburg, M., y Dolan, R. J. (2013). Uncertainty increases pain: Evidence for a novel mechanism of pain modulation involving the periaqueductal gray. *Journal of Neuroscience*, 33(13), 5638–5646.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4984-12.2013>

Zanstra, Y. J., y Johnston, D. W. (2011). Cardiovascular reactivity in real life settings: Measurement, mechanisms and meaning. *Biological Psychology*, 86(2), 98–105.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.05.002>

Zvolensky, M. J., y Forsyth, J. P. (2002). Anxiety sensitivity dimensions in the prediction of body vigilance and emotional avoidance. *Cognitive Therapy and Research*, 26(4), 449–460. <https://doi.org/10.1023/A:1016223716132>



# ANEXO



*Article*

## Stress-Recovery State in Fibromyalgia Patients and Healthy People. Relationship with the Cardiovascular Response to Stress in Laboratory Conditions

Borja Matías Pompá \* , Almudena López López, Miriam Alonso Fernández, Estefanía Vargas Moreno and José Luis González Gutiérrez

Psychology Department, Rey Juan Carlos University, 28922 Alcorcón, Spain; almudena.lopez@urjc.es (A.L.L.); miriam.alonso@urjc.es (M.A.F.); estefania.vargas@urjc.es (E.V.M.); joseluis.gonzalez@urjc.es (J.L.G.G.)

\* Correspondence: borja.matias@urjc.es; Tel.: +34-914-888-912

Received: 23 March 2020; Accepted: 28 April 2020; Published: 30 April 2020



**Abstract:** The current study's objective was to determine the relationship between stress-recovery state and cardiovascular response to an acute stressor in a sample of female fibromyalgia patients in comparison with a control group of healthy participants. The laboratory procedure was completed by 36 participants with fibromyalgia and by 38 healthy women who were exposed to an arithmetic task with harassment while blood pressure and heart rate were measured during task exposure.

**Keywords:** fibromyalgia; stress-recovery state; sympathetic nervous system; stress; cardiovascular response

### 1. Introduction

In recent decades, stress-recovery processes (e.g., sleep, motivated behavior like eating and drinking, or goal-oriented components like relaxation and meeting friends) have gained prominence as mechanisms necessary to the proper functioning of the stress response system [1,2]. Various studies have shown them to be linked to positive outcomes; for example, resilience or vigor and with a minor presence of negative conditions such as depression, anxiety, anger, fatigue, negative affect or confusion [2]. Overall, the presence of a good stress-recovery state (a balance between exposure to sources of stress and the benefit of major sources of recovery) has been noted as a prerequisite to coping well with stressors from a physiological point of view [1,3]. In this sense, dysfunctional physiological responses against stressors are well-known predictors of poor health. Specifically, this is the case with an excessive or insufficient cardiovascular response against stress, which has been shown to be associated with poorer perceived health [4] and a greater presence of pain [5,6].

On the basis of the relationship described above between healthy people's prevalent stress-recovery state and their capacity to respond to acute stressors, Kallus and Kellmann have pointed out the importance of recovery in everyday life [1,3]. However, little is known about the role of the stress-recovery state when chronic dysregulation of the physiological stress response occurs. This would be the case of pathologies such as irritable bowel, chronic fatigue syndrome, migraine headaches, depression, posttraumatic stress disorder or fibromyalgia [7]. In such circumstances, partial or complete autonomy of the physiological stress response may be hypothesized as stress dysregulation and involves changes in the ability to respond to the inputs that persist on an ongoing basis. Consequently, it is expected that a partial or complete disconnection between the individual stress-recovery state and the physiological response to stress may be observed in sufferers of these disorders, compared to healthy people.

Fibromyalgia (FM) is a chronic disease characterized by fatigue and widespread pain in the muscles and connective tissues. It is seen as a stress-related disorder characterized by the presence

of adverse life events, such as emotional, physical and sexual abuse in childhood and adulthood, as well as by a life history of chronic stress [8,9]. It has been observed that the physiological response to stress is altered in FM, basically resulting in a fundamental and persistent loss of adaptability as a result of the exhaustion of the system [5]. This alteration has been presented as a shift from a state of hyperfunction to one of hypofunction, leading finally to an inability to respond to future mental and physical stressors. Thus, reduced cortisol levels and increased autonomic activity have been observed at basal periods, in parallel with a blunted autonomic activity (hyporeactivity) under stress conditions. As a chronic response extended over time, this hyporeactivity may be associated with a global functional independence from daily sources of stress and recovery. In other words, it would be expected that both stress and recovery sources may no longer be able to influence the physiological response to acute stressors of these patients. However, in a study by Bojer-Horwitz et al. [10], a blunted circadian cortisol rhythm in fibromyalgia patients was restored to normal after a period of dance therapy (a form of recovery process), indicating that the link between the functioning of the stress response and the exposure to recovery processes may be maintained. If this were the case, promoting recovery processes could mean an improvement in the life quality of these people, as it is already the case in healthy people. In consequence, the lines of treatment to be followed with fibromyalgia patients could be different and even divergent, which would lead to a rethinking of the therapeutic approach to stress management for these patients.

Thus, the present study examines the possible differences existing in the relationship between stress and recovery processes and cardiovascular response to a laboratory-induced, trauma-unrelated stressor in a sample of female FM patients and a control group of healthy participants.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Participants

The laboratory procedure was completed by 36 participants diagnosed with FM, according to the American College of Rheumatology criteria [11], and by 38 healthy women. All participants were Caucasian and lived in the Community of Madrid. In the healthy group, most participants had completed secondary or higher education (84%) and the most frequent marital status was married (84.2%). The FM group had a similar profile, with most people having completed secondary or higher education (73%) and being married (72%). The inclusion criteria for both groups were: aged between 25 and 65, normal or corrected-to-normal vision, and the ability to read and write in Spanish to eighth-grade equivalent level. General exclusion criteria were: Body Mass Index higher than 30 (increased risk of cardiovascular disease), significant acute or chronic medical or psychiatric disorders (aside from FM in the FM sample), current regimens of psychoactive medication (except low-dose benzodiazepines—10 mg of diazepam per day or equivalent—and tricyclic antidepressants—50 mg of amitriptyline per day or equivalent) to reduce the risk of potential effects on arterial blood pressure and heart rate [12], and incompatible life circumstances such as night working, lactation or recent surgery. An additional specific exclusion criterion for patients with FM was the presence of other pain disorders previous to FM diagnosis. Participants were also excluded from the healthy control group when a self-reported history of chronic pain was presented, or pain was reported at the time of the study.

In our case, beyond the final sample of 74 participants, 26 potential participants were excluded from the group of healthy controls on the grounds of a self-reported history of chronic pain (epicondylitis, disc herniation or similar). Three potential patients were excluded from the FM group, one of them as a consequence of using fentanyl patches, and the other two due to high doses of tricyclic antidepressants.

The sample size was sufficient to detect a medium effect size ( $\delta = 0.15$ ) in moderation analysis with a target power of 0.80, which is adequate following Cohen's guidelines for small, medium and large effects [13].

The mean age of FM participants was 53.81 years ( $SD = 8.23$ ), and time since first pain symptoms was 18.81 years ( $SD = 13.47$ ). Pain intensity mean was 6.45 ( $SD = 8.23$ ) on a scale of 0 ("no pain") to 10

("pain as bad as you can imagine"). The mean age of the healthy controls subsample was 48.66 years ( $SD = 8.42$ ). Women diagnosed with fibromyalgia were recruited from the Association of Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome of the Community of Madrid (AFINSYFACRO) and from the pain management unit at Hospital Foundation of Alcorcón. Healthy controls were recruited among the parents of students at a Madrid university.

All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of researcher's work center (PSI2010-21888).

## 2.2. Questionnaire Measures

Pain intensity was measured by calculating the average of four numerical rating scales from 0 ("no pain") to 10 ("pain as bad as you can imagine") for the conditions of "worst pain", "least pain" and "average pain", as well as for "current pain". These scales are included in the Brief Pain Inventory, which has been recommended as a core pain measure by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) [14].

Participants' past and present stress experience was evaluated by a set of instruments. First, severity of childhood abuse and neglect was evaluated with the Childhood Trauma Questionnaire-short form (CTQ-SF), which was created to address the need for reliable and valid assessment of a broad range of maltreatment [15]. Second, total presence of potentially traumatizing experiences and their severity were assessed by means of the Traumatic Experiences Checklist (TEC) [16]. Third, daily hassles and daily uplifts were measured with the Hassles and Uplifts Scale (HSUP) [17]. This measure includes evaluations of positive and negative events occurring in each person's daily life defined as "hassles" and "uplifts" (e.g., meeting deadlines or goals at work, enough money for necessities, taking care of paperwork, etc.) Finally, the frequency of significant life changes (e.g., marriage, confinement in jail or comparable institution, death of spouse, etc.) and their negative and positive impacts on the participants were evaluated using the Life Experiences Survey (LES) [18].

Participants were asked to rate their level of emotional arousal during the laboratory session using three unipolar visual analogue scales (VAS) for anxiety, sadness and anger, with two anchors labeled "no anxiety/sadness/anger" and "severe anxiety/sadness/anger". The validity of VAS for measuring emotional states has been widely recognized for some time [19,20].

Expectations about how stressful the participants would find the task were assessed immediately before attempting it using a 7-point Likert scale with 1 representing "not stressing" and 7 representing "very stressing". At the same time, beliefs about their perceived ability to successfully tackle the task were assessed using a 7-point Likert scale with 1 representing "not competent at all" and 7 representing "competent". Measuring efficacy expectations by means of single-item, Likert-type responses has been used successfully in previous research [21].

Finally, the stress-recovery state was evaluated with the Recovery-Stress Questionnaire (REST-Q) [22]. It evaluates different stress-recovery state factors grouped in twelve scales that give information about both demanding conditions, namely "sources of stress" or "stress processes" (general, social and emotional stress, conflicts, fatigue, lack of energy and physical complaints) and rest or recovery activities performed during the last three to four days, namely "sources of recovery" or "recovery processes" (success, social recovery, physical recovery, general well-being and sleep quality). These scales can be grouped into two basic factors: "General Stress" (which captures most of the variance in the level of exposure to sources and processes of stress) and "General Recovery" (which captures most of the variance in the level of exposure to sources and processes of recovery). The general stress factor covers two subfactors in turn, named "general/emotional stress" and "performance-related/work-related stress". The questionnaire is composed of 48 items whose frequency is rated on a 7-point scale: 0 (never), 1 (seldom), 2 (sometimes), 3 (often), 4 (more often), 5 (very often) and 6 (always). Some examples of items for the three main factors are: General recovery (e.g., "I visited some close friends", "I had a satisfying sleep", "I felt as if I could get

everything done”, “I made important decisions”), General/emotional stress (e.g., “I was fed up with everything”, “I felt anxious or inhibited”, “I was angry with someone”, “I was in a bad mood”) and Performance-related/work-related stress (e.g., “I worried about unresolved problems”, “I was tired from work”, “I had difficulties in concentrating”, “I felt physically exhausted”). The REST-Q possesses adequate reliability and validity [1,23].

Specifically, from a theoretical point of view, REST-Q is based on a biopsychosocial approach to stress. It integrates the classic Lazarus and Folkman’s transactional model of stress [24] with a new action-oriented approach where availability of resources is pivotal. In this way, Kallus and Kellmann [25] highlight the role of recovery, which should not be understood as a passive process, but as an active and independent phenomenon that allows resources to be continuously available to cope with stressors. Thus, recovery is not only an active ingredient of stress perception. Instead, it also refers to the availability of those resources that will influence coping from a physiological and psychological point of view.

#### 2.3. Body Mass Index

Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of participants’ height to weight using the formula  $BMI = (\text{weight in kilograms}) / (\text{height in meters})^2$ .

#### 2.4. Cardiovascular Recording

Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (SDP) and heart rate (HR) were measured using beat-to-beat digital plethysmography (Finometer®, Finapres Medical Systems BV (FMS), Amsterdam, The Netherlands). The inflatable blood pressure cuff was placed on the third finger of the nondominant hand. The Finometer computed all cardiovascular variables using Beatscope Easy®. Finometer has been shown to track intra-arterial readings extremely well, even during sudden changes of blood pressure (BP) and heart rate (HR) [26], making it a useful tool for cardiovascular reactivity and recovery testing. In addition, as a beat-to-beat technique it is extremely reliable because of the large number of blood pressure and heart rate measurements that are averaged [27].

#### 2.5. Stress Task: Mental Arithmetic with Harassment

Participants were asked to count backwards by thirteen as quickly and accurately as possible, starting from 2036. The specific instruction was “The task you are going to do next is to count backwards by thirteen from the number 2036. You have to do it as quickly and accurately as possible. I’ll tell you through the intercom when you can start”. While the participants counted backwards, they were harassed and interrupted repeatedly by the experimenter. The timing and content of these interruptions were standardized and independent of the participant’s performance. Specifically, there were three interruptions at 30 s, 90 s and 120 s. In the first one, the comment was, “You are going to have to start again but, this time, you will count by sevens to make it easier for you”, the second one was, “You are going to start counting again from 2036 by sevens because you’re making some mistakes that don’t allow us to continue”, and the last one was, “You are going to repeat it one more time and, if you do not speed up, we are not going to be able to use your data”. Negative verbal harassment of this sort has shown a high capacity to generate cardiovascular response due to the emotional component associated with the implicit feeling of uncontrollability and social evaluation [28–30]. The stress task lasted three minutes.

#### 2.6. Procedure

The laboratory sessions took place between 10:00 and 14:00. Once the written informed consent, self-assessment questionnaire and affect ratings were provided (including REST-Q), participants were fitted with a finger blood pressure cuff while seated in a comfortable armchair. They were then asked to remain quiet during a 12-min baseline rest period with the experimenter out of the room, which is sufficient time to ensure adequate stability for the measurement [31]. Shortly after this

baseline period, the experimenter gave the instructions for the mental arithmetic task and asked participants to report their expectations regarding the stress potential of the arithmetic task and their competence to accomplish it. The experimenter then left the room and when the participants finished the task (3 min), returned to take off the finger blood pressure cuff and ask them to complete the affect questionnaire again.

For the statistical analyses, baseline values were computed as the mean of individual systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate measurements taken during the final five minutes of the initial rest period. Reactivity values were computed as the mean of the individual measurements taken during the three minutes of the arithmetic task performance minus the mean of baseline values.

### 2.7. Statistical Analysis

#### 2.7.1. Preliminary Analyses

Data were analyzed using SPSS 22 Statistical Software (IBM, Chicago, IL, USA). All reported results were considered to be significant at the  $p \leq 0.05$  level and were considered a trend toward significance at  $p \leq 0.10$ . All data were tested for the presence of outliers prior to analysis (no outliers were detected), and tested for normality using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilks tests. As some variables had non-normal distributions, the non-parametric Mann-Whitney U test was used systematically to examine for potential differences among both groups in sociodemographic and clinical characteristics (age and pain intensity). When differences emerged in any of these characteristics, transformations were made as required to allow inclusion as covariates in all remaining models and adjust for these differences.

Finally, to establish the self-reported stress levels of the sample and the potential differences among both groups in the three REST-Q factors (General/emotional stress, Performance-related/work-related stress, and General recovery), the non-parametric Mann-Whitney U test was again used.

#### 2.7.2. Cardiovascular Responses to the Stressor Task

In order to control potentially relevant variables, and because the sample was sufficient to use the F test, which is robust against possible Type 1 and Type 2 errors, ANCOVA and mixed ANOVA were carried out for the analyses of this section.

Mixed ANOVA was employed to ascertain the effectiveness of the arithmetic task in eliciting mood change (sadness, anxiety and anger) and cardiovascular response change (SBP, DBP and HR), as well as to examine for potential differences between groups at baseline and in the possible changes caused by the task.

ANCOVA was used to test for potential differences in the participants' expectations of how stressful they would find the task, as well as in their perceived ability to successfully tackle the task before proceeding.

#### 2.7.3. Influence of Stress-Recovery Processes on the Cardiovascular Response

With the goal of examining how stress-recovery processes influenced the cardiovascular response to an acute stressor in both groups, moderation analyses with the macro PROCESS of SPSS were performed [32]. This macro was used because it employs a bootstrapping method which does not require the variables to fit a normal distribution.

The three factors of the REST-Q questionnaire (General/emotional stress, Performance-related/work-related stress, and General recovery) were used specifically as individual predictor variables and the group as a moderator variable (FM group and control group). Moderation analyses were performed for systolic pressure, diastolic pressure and heart rate at the baseline level and the response to the stressor task (reactivity). As specified in the preceding section, the previously specified potential covariates were controlled if necessary.

Prior to the analysis, change scores for reactivity levels were computed using the difference between the mean of the task period and the mean of the baseline period. Raw change scores rather than residualized change scores were used, as recommended by Llabre et al. [33]. In addition, this method allowed us to control for possible influences of the baseline variables in the reactivity moderations.

### 3. Results

#### 3.1. Preliminary Analyses

Non-parametric comparisons to examine for possible differences in the baseline of both groups showed that significant differences in marital status, BMI, education level and number of children in their care did not exist. However, the average age of the FM group was significantly higher than that of the control group ( $U = 433.500; p = 0.007$ ). For this reason, a square-root transformation of this variable was performed to obtain normality.

As expected, the FM group scored significantly higher than the control group in pain intensity, with averages on a scale from 0 to 5 of 2.22 (SD = 1.35) and 0.23 (SD = 0.49), respectively ( $U = 83; p = 0.000$ ).

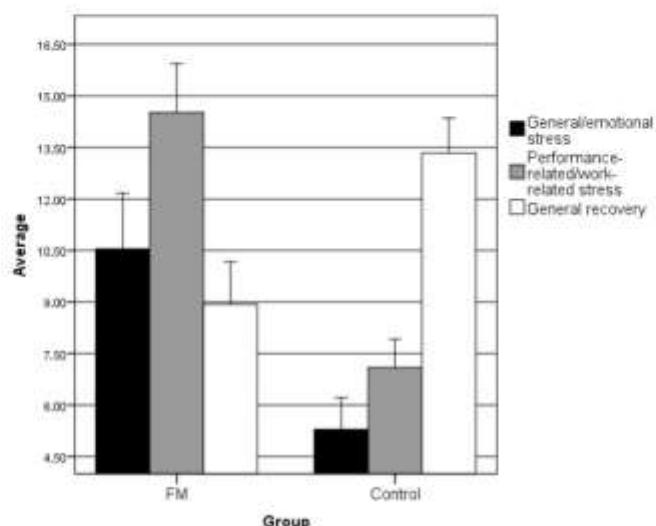
As expected, the two groups had significantly different scores on most of the scales to measure stress, as can be seen in Table 1, except in positive impact of life changes (LES positive change score). Comparisons between groups showed that the FM group scored higher than the control group on severity of childhood abuse and neglect (CTQ), total presence of potentially traumatizing experiences (TEC total presence score), total severity of trauma (TEC total severity score), daily hassles (HSUP), occurrence of significant life changes (LES frequency) and negative impact of life changes (LES negative change score). The FM group scored lower than the control group on daily uplifts (HSUP).

**Table 1.** U Mann-Whitney Test results for the significant differences between groups in the frequency and impact of traumatic experiences, life events and daily situations.

	Fibromyalgia			Controls			U Mann-Whitney
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
Severity of Childhood Abuse and Neglect (CTQ)	49.95	17.24	46	41.21	11.51	38.5	440 **
Potentially Traumatizing Experiences (TEC)							
Total Presence	7.03	4.36	7	3.76	2.93	3	358.500 ***
Total Severity	3.78	3.24	3	1.74	1.84	1	382.500 **
Hassles and Uplifts (HSUP)							
Hassles	40.33	21.99	40.5	28.66	17.09	25	460 *
Uplifts	45.61	19.57	45	60.45	26.44	60	469 *
Occurrence of Significant Life Changes (LES)							
Frequency	6.94	3.63	6.5	3.84	3.61	3	365.500 **
Negative Change	-10.05	7.01	-11	-4.26	4.06	-3	346.500 ***
Positive Change	3.89	4.06	3	2.82	3.95	2	539

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

In the REST-Q factors, the FM group showed significantly higher scores than the control group in the factors of “General/emotional stress” ( $U = 213.500; p < 0.001$ ) and “Performance-related/work-related stress” ( $U = 101.500; p < 0.001$ ), but lower scores in “General Recovery” ( $U = 225; p < 0.001$ ), as can be seen in Figure 1.



**Figure 1.** Average score of the groups in each of the REST-Q factors. As expected, stress levels were higher in the FM group and recovery levels were higher in the healthy group.

### 3.2. Cardiovascular Responses to the Stressor Task

In the following analyses, only age was included as a covariate according to the preliminary analyses performed.

Regarding the mood variables, the mixed ANOVA showed a main time effect (baseline-task) for the following moods: anxiety ( $F(1,69) = 203.420; p < 0.001; \eta^2 = 0.747$ ), sadness ( $F(1,69) = 21.209; p < 0.001; \eta^2 = 0.235$ ), and anger ( $F(1,69) = 42.127; p < 0.001; \eta^2 = 0.379$ ). Specifically, participants reported being sadder, angrier and more anxious during the speech task compared to baseline. The interaction effect between time and group was not significant for any of mood variables, so no significant differences were observed between the groups in the three measures of mood change: anxiety ( $F(1,69) = 3.508; p = 0.065; \eta^2 = 0.048$ ), sadness ( $F(1,69) = 0.317; p = 0.576; \eta^2 = 0.005$ ), and anger ( $F(1,69) = 0.075; p = 0.785; \eta^2 = 0.001$ ). However, a certain tendency close to significance was observed in anxiety, with the highest values belonging to the control group.

At the cardiovascular level, the mixed ANOVA revealed that the individual main time effect (baseline-task) was significant on systolic blood pressure ( $F(1,72) = 167.045; p < 0.001; \eta^2 = 0.699$ ), diastolic blood pressure ( $F(1,72) = 213.828; p < 0.001; \eta^2 = 0.748$ ) and heart rate ( $F(1,72) = 210.843; p < 0.001; \eta^2 = 0.745$ ). Specifically, participants reported higher scores in all three during the task than at baseline.

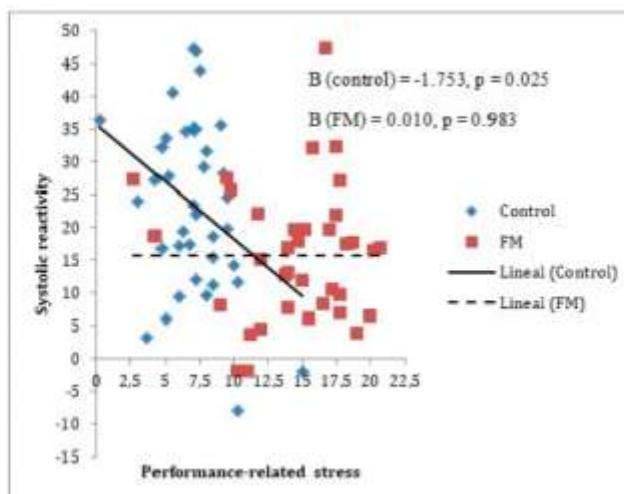
Regarding cardiovascular baseline scores, no significant differences were founded in any variable examined between the groups: SBP ( $F(1,72) = 0.287; p = 0.594; \eta^2 = 0.004$ ); DBP ( $F(1,72) = 1.364; p = 0.247; \eta^2 = 0.019$ ); HR ( $F(1,72) = 2.062, p = 0.155; \eta^2 = 0.03$ ). In relation to the interaction between time and group, a significant effect on both systolic blood pressure  $F(1,72) = 6.889; p = 0.011; \eta^2 = 0.087$  and heart rate ( $F(1,72) = 14.704, p = 0.000; \eta^2 = 0.170$ ) was observed. Therefore, significant differences were observed between the groups in both measurements, with a higher change for the control group scores.

In relation to their expectations regarding how stressful they would find the task  $F(1,72) = 0.743; p = 0.392; \eta^2 = 0.010$ , as well as their perceived ability to tackle the task successfully  $F(1,72) = 0.020; p = 0.887; \eta^2 = 0.000$ , the ANCOVA test did not show significant differences between the groups in either of the two variables.

### 3.3. The Group as a Moderating Factor in the Relationship between Stress-Recovery Processes and Cardiovascular Response

Different moderation analyses were performed for baseline and reactivity measurements, as can be seen in Tables 2 and 3, respectively. This was done for the purpose of seeing if the stress-recovery state had an influence only in the cardiovascular reactivity period or also in the cardiovascular baseline period. It should be noted that given the previous analyses described, it was only appropriate to include age as a covariate for the analysis of the group's moderating role on the relationship between Performance-related/work-related stress factor and systolic blood pressure. This made it possible to appreciate that the baseline measurements had no moderating effects. However, for reactivity measurements, three moderating effects of the group were identified, two of them for the relationship with the Performance-related/work-related stress factor ( $Beta = 1.78$  for SBP and  $Beta = 1.10$  for DBP) and the other for the relationship with the General recovery factor ( $Beta = 0.94$  for HR).

In Figures 2 and 3, it can be observed that an increase in the Performance-related/work-related stress factor levels was associated with a decrease in systolic reactivity and diastolic reactivity; this was only the case for the control group, with no relationship between both variables in the FM group.



**Figure 2.** Group moderating role between a systolic reactivity measure and Performance-related stress factor. The reactivity index is represented as the difference between the baseline and the stress measurements (task minus baseline). In the figure, the lines represent raw scores. As can be observed, only in the control group does systolic pressure reactivity decrease significantly when Performance-related stress factor levels increase. Note: FM = fibromyalgia; Systolic reactivity is measured in mmHg = millimeters of mercury.

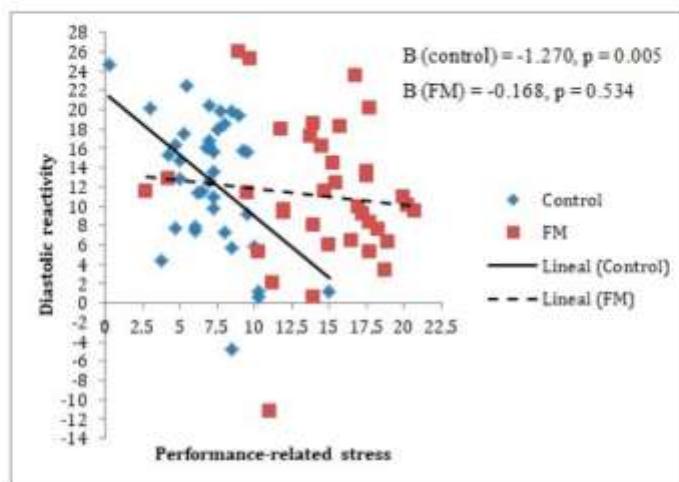
**Table 2.** Moderation analyses results for the prediction of SBP, DBP and HR at baseline.

	SBP <sup>1</sup>					DBP <sup>2</sup>					HR <sup>3</sup>				
	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)
General Stress	-0.24	0.55	-0.44(0.69)	-	-	0.26	0.38	0.69(0.49)	-	-	-0.13	0.37	-0.36(0.72)	-	-
Group	-9.21	8.73	-1.05(0.29)	-	-	1.28	6.02	0.21(0.83)	-	-	-6.29	5.82	-1.17(0.25)	-	-
General Stress × Group	0.74	1.12	0.66(0.51)	0.01	0.44(0.51)	-0.72	0.77	-0.94(0.35)	0.01	0.88(0.35)	0.49	0.74	0.67(0.51)	0.01	0.45(0.51)
Performance-Related Stress	0.57	0.63	0.91(0.36)	-	-	0.46	0.43	1.09(0.28)	-	-	0.28	0.41	0.70(0.49)	-	-
Group	3.76	12.81	0.29(0.77)	-	-	8.55	8.70	0.98(0.33)	-	-	-16.1	8.35	-1.93(0.06)	-	-
Performance-Related Stress × Group	-1.19	1.25	-1.00(0.34)	0.01	0.91(0.34)	-1.39	0.86	-1.62(0.11)	0.04	2.64(0.11)	0.97	0.82	1.18(0.24)	0.02	1.38(0.24)
General Recovery	0.31	0.57	0.55(0.58)	-	-	0.14	0.39	0.35(0.73)	-	-	-0.54	0.38	-1.42(0.16)	-	-
Group	-11.9	14.01	-0.85(0.40)	-	-	-10.5	9.57	-1.10(0.27)	-	-	-5.43	9.14	-0.99(0.55)	-	-
General Recovery × Group	0.76	1.14	0.67(0.51)	0.01	0.44(0.51)	0.73	0.79	0.92(0.36)	0.01	0.86(0.36)	-0.05	0.75	-0.06(0.95)	0.00	0.00(0.95)

Note: <sup>1</sup> systolic blood pressure; <sup>2</sup> diastolic blood pressure; <sup>3</sup> heart rate.**Table 3.** Moderation analyses results for the prediction of SBP, DBP and HR at reactivity.

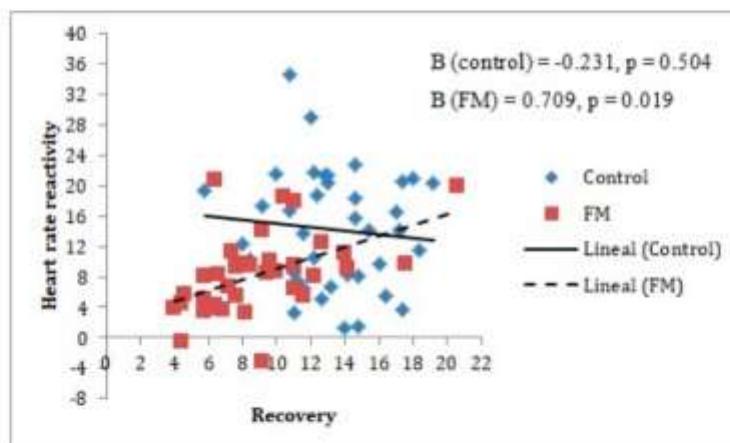
	SBP <sup>1</sup>					DBP <sup>2</sup>					HR <sup>3</sup>				
	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)	Beta	SE	T(p)	Inc.R <sup>2</sup>	F(p)
General Stress	-0.74	0.41	-1.83(0.07)	-	-	-0.37	0.23	-1.57(0.12)	-	-	-0.16	0.23	-0.69(0.49)	-	-
Group	-10.2	6.42	-1.58(0.12)	-	-	-3.83	3.68	-1.04(0.30)	-	-	-6.68	3.60	-1.83(0.07)	-	-
General Stress × Group	0.81	0.81	1.00(0.32)	0.01	1.00(0.32)	0.49	0.47	1.05(0.30)	0.01	1.10(0.30)	0.15	0.45	0.32(0.75)	0.00	0.11(0.75)
Performance-Related Stress	-0.88	0.45	-1.93(0.06)	-	-	-0.72	0.26	-2.79(0.01)	-	-	-0.55	0.25	-2.20(0.03)	-	-
Group	-20.3	9.24	-2.20(0.03)	-	-	-8.06	5.24	-1.94(0.13)	-	-	-11.9	5.18	-2.50(0.02)	-	-
Performance-Related Stress × Group	1.78	0.91	1.95(0.05)	0.05	3.82(0.05)	1.10	0.52	2.14(0.04)	0.06	4.56(0.04)	0.89	0.50	1.78(0.08)	0.03	3.16(0.08)
General Recovery	0.30	0.42	0.72(0.48)	-	-	0.13	0.24	0.55(0.58)	-	-	0.19	0.23	0.82(0.42)	-	-
Group	-19.6	10.19	-1.93(0.06)	-	-	-6.69	5.94	-1.13(0.26)	-	-	-15.9	5.50	-2.89(0.01)	-	-
General Recovery × Group	1.20	0.84	1.43(0.16)	0.03	2.04(0.16)	0.48	0.49	0.98(0.33)	0.01	0.58(0.33)	0.94	0.45	2.07(0.04)	0.05	4.29(0.04)

Note: <sup>1</sup> systolic blood pressure; <sup>2</sup> diastolic blood pressure; <sup>3</sup> heart rate.



**Figure 3.** Group moderating role between diastolic reactivity measure and Performance-related stress factor. The reactivity index is represented as the difference between the baseline and the stress measurements (task minus baseline). In the figure, the lines represent raw scores. As can be observed, only in the control group does diastolic pressure reactivity decrease significantly when Performance-related stress factor levels increase. Note: FM = fibromyalgia; Diastolic reactivity is measured in mmHg = millimeters of mercury.

In the case of the General recovery factor, it was noted how an increase in this factor was related to an increase of heart rate reactivity in the stress task, but only in the FM group. This was not observed in the control group, as can be seen in Figure 4.



**Figure 4.** Group moderating role between heart rate reactivity measure and General recovery factor. The reactivity index is represented as the difference between the baseline and the stress measurements (task minus baseline). In the figure, the lines represent raw scores. As can be observed, only in the FM group does heart rate reactivity increase significantly when General recovery factor levels increase. Note: FM = fibromyalgia; Heart rate reactivity is measured in bpm = beats per minute.

#### 4. Discussion

The aim of the current study was to examine how the stress-recovery state (the level of exposure to sources of stress and sources of recovery) was related to the cardiovascular response of a group of female patients with FM, in comparison with a group of healthy women. Both groups were exposed to a mental arithmetic task with harassment, during which their cardiovascular response was measured through systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate.

As expected, the preliminary analyses showed that the FM group had greater impact and frequency of traumatic experiences, life events and daily situations than the control group, as well as a higher number of stress sources in the previous three days, while the control group had a higher number of recovery sources in the same period. In addition, although there was no evidence of a predominant baseline response in the FM group in comparison with the control group in the cardiovascular analyses, the FM group was observed to have a blunted cardiovascular response to the stress task in systolic blood pressure and heart rate. This result is consistent with the scientific evidence that supports the existence of chronic dysregulation of the response system to stress in people with FM [5].

Regarding the relationship between stress-recovery state and cardiovascular response, no moderation effect by group was observed at baseline for either stress or recovery. However, in the reactivity analyses, something different occurred. A greater presence of stress sources during the three days prior to the laboratory stress task was associated in the control group with a decrease in systolic and diastolic reactivity in laboratory conditions. This circumstance has usually been linked in previous research to potentially suffering from diverse types of diseases [4]. In contrast, the cardiovascular response in the FM group was not linked to a greater or lesser presence of stress during the previous three days.

Regarding the relationship between sources of recovery and cardiovascular reactivity, it was shown that a greater presence of recovery sources was related to a stronger cardiovascular response in the FM group. This result is consistent with previous scientific data showing that a blunted circadian cortisol rhythm in fibromyalgia patients can be restored to normal after a period of dance therapy [10]. Thus, recovery sources seem to work as significant resources for resistance to stressors, which may have significant implications [3,25]. First, beyond the presence or absence of stressors, access to recovery sources may constitute a crucial factor in gaining cardiovascular management of acute stressors by FM sufferers. Second, against the possibility of a complete decoupling between the stress-recovery state and the physiological response to stress of FM patients, a partial dependency between them was still observed, which opens the door to studying recovery sources as a way of regulating the physiological alterations in the stress response of these patients, as evidenced by Bojner-Horwitz, Theorell, and Anderberg [10]. Future research should examine whether this circumstance may be generalizable to other pathologies characterized by a chronic dysregulation in the stress system.

Some limitations of the present study should be mentioned. First, this study has sufficient power to detect medium-sized differences between groups with regard to their cardiovascular response. These results show the significant role of stress-recovery state in the cardiovascular response to stressors of patients with FM. Nevertheless, a greater sample size would have been desirable in order to observe even small differences. Second, cardiovascular responses do not provide a direct measure of sympathetic-adrenal-medullary activation as they are influenced by inputs from multiple systems [34]. This may partially explain the minor discrepancies observed in heart rate and blood responses. Employment of more direct measures of the sympathetic function (e.g., catecholamines) may benefit future studies. Third, despite the fact that the present study has yielded homogeneous evidence with women, such results are not *a priori* generalizable to men. Diverse psychosocial and biological factors have been proposed to explain the higher prevalence of FM among women, some of them (e.g., hormone related) potentially on the basis of the cardiovascular responses to stressors [35]. Consequently, future studies could replicate this study in men with FM by paying special attention to possible differences in their cardiovascular responses. Fourth, since the cardiovascular effects of therapeutic doses of benzodiazepines are only observable in older patients (e.g.,  $\geq 60$  years old) [36],

and therapeutic doses of tricyclic antidepressants are correlated with minor increases in systolic and diastolic blood pressure and heart rate [37], it is not expected that the very low therapeutic doses allowed in the present study significantly altered the observed cardiovascular responses. Nevertheless, given the lack of data regarding potential interactions between the use of these substances and the presence of FM in terms of cardiovascular responses, it seems necessary to consider this circumstance in the interpretation of the present results. Fifth, since it is a cross-sectional design, years of illness are expected to influence the ability to access and use sources of recovery. In this sense, it is unknown how this circumstance may affect the impact of recovery on the reactivity to stress of these patients. For future studies, it could be interesting to use a longitudinal design, with the aim of examining the development of the cardiovascular response to acute stressors by controlling progressive changes in the stress-recovery state. Finally, although mental arithmetic with harassment is assumed to possess some of the elements that define real-life stressors (time and cognitive pressure in combination with frustration and threat to self-esteem) and its use has been the norm in comparable studies, the use of more ecological assessments has been called for [38].

### 5. Conclusions

In conclusion, the current study indicates that sources of stress and recovery may act differently on individuals' cardiovascular functioning in response to stress depending on whether they are in an FM or a healthy group. Thus, it was the presence of stress sources in the control group that was related to a decrease in cardiovascular reactivity to acute stressors, while in the FM group, it was the recovery sources that were related to an increase in cardiovascular response to stressors, not the stress sources. Given the need for an adequate and sufficient cardiovascular response in mobilizing the energy to activate the necessary mechanism for managing stressors [39], a hypoactive cardiovascular response may increase the likelihood of suffering other kinds of diseases [4]. In addition, a hypoactive response could be a significant factor in vulnerability to subsequent stress and pain [40,41].

Both in the case of the FM group and in the healthy control group, the present study points to a relationship between a healthy stress-recovery state and an adequate and sufficient cardiovascular response. Specifically, it provides preliminary evidence of the importance of recovery sources and their relationship with the response to stress in FM patients. This opens the door to implementing research lines aimed at analyzing the therapeutic strategy of fostering recovery as a route to improving the cardiovascular response of patients in acute stress situations. In this sense, together with treatment strategies to reduce stress which are regularly applied in this population (e.g., relaxation, revaluation and managing stressors) [42,43], the efficacy of strategies based on the increase of recovery processes, such as social and leisure activities, rest, or the improvement of sleep quality should be examined. These vital areas are currently an object of intervention for decreasing symptoms and increasing the quality of life in FM patients [44]. However, it is not known whether they have a functional capacity to normalize the cardiovascular response to stressors. In the affirmative case, such training should play a central role in the treatment plan, based on previously modifying overexertion of cognitive schemata and appropriate work on goal selection [45].

**Author Contributions:** Conceptualization, B.M.P. and J.L.G.G.; Formal analysis, B.M.P. and E.V.M.; Funding acquisition, A.L.L. and M.A.F.; Investigation, B.M.P., A.L.L. and J.L.G.G.; Methodology, A.L.L. and J.L.G.G.; Project administration, M.A.F.; Supervision, A.L.L.; Writing—original draft, B.M.P. and J.L.G.G.; Writing—review & editing, B.M.P. and J.L.G.G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO), Project PSI2010-21888 "Stress response dysregulation in fibromyalgia and posttraumatic stress," and by the collaborative research initiative between the Government of the Autonomous Community of Madrid and the Rey Juan Carlos University, Project URJC-CM-2010-CSH-5530 "Rumination, sustained activation and attentional biases in patients with fibromyalgia."

**Acknowledgments:** We would like to thank the Association of Patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome of the Community of Madrid (AFINSYFACRO) for the help given to carry out this study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that there is no conflict of interest. The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study.

## References

1. Kallus, W.K. Impact of Recovery in Different Areas of Application. In *Enhancing Recovery: Preventing Underperformance in Athletes*; Kellmann, M., Ed.; Human Kinetics: Champaign, IL, USA, 2002; pp. 283–300.
2. Secades, G.; Barquín, R.; Vega, D.L.; Márquez, R. Resiliencia y Recuperación-Estrés En Deportistas de Competición Resilience and Recovery-Stress in Competitive Athletes Resiliência e Recuperação-Estresse Em Atletas de Competição. *Ciad. Psicol. Deporte* **2017**, *17*, 73–80.
3. Kellmann, M. Preventing Overtraining in Athletes in High-Intensity Sports and Stress/Recovery Monitoring. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2010**, *20*, 95–102. [CrossRef] [PubMed]
4. Wright, B.J.; O'Brien, S.; Hazi, A.; Kent, S. Increased Systolic Blood Pressure Reactivity to Acute Stress Is Related with Better Self-Reported Health. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 6882. [CrossRef]
5. Thieme, K.; Turk, D.C.; Gracely, R.H.; Maixner, W.; Flor, H. The Relationship among Psychological and Psychophysiological Characteristics of Fibromyalgia Patients. *J. Pain* **2015**, *16*, 186–196. [CrossRef] [PubMed]
6. Heidari, J.; Mierswa, T.; Hasenbring, M.; Kleinert, J.; Levenig, C.; Belz, J.; Kellmann, M. Recovery-Stress Patterns and Low Back Pain: Differences in Pain Intensity and Disability. *Musculoskelet. Care* **2018**, *16*, 18–25. [CrossRef]
7. Cohen, H.; Neumann, L.; Kotler, M.; Buskila, D. Autonomic Nervous System Derangement in Fibromyalgia Syndrome and Related Disorders. *Isr. Med. Assoc. J.* **2001**, *3*, 755–760.
8. Meeus, M.; Goubert, D.; De Backer, F.; Struyf, F.; Hermans, L.; Coppiepers, I.; De Wandele, I.; Da Silva, H.; Calders, P. Heart Rate Variability in Patients with Fibromyalgia and Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2013**, *43*, 279–287. [CrossRef]
9. Häuser, W.; Kosseva, M.; Ücayler, N.; Klose, P.; Sommer, C. Emotional, Physical, and Sexual Abuse in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* **2011**, *63*, 808–820. [CrossRef]
10. Bojner-Horwitz, E.; Theorell, T.; Anderberg, U. Dance/movement therapy and changes in stress-related hormones: A study of fibromyalgia patients with video-interpretation. *Arts Psychother.* **2003**, *30*, 255–264. [CrossRef]
11. Wolfe, F.; Smythe, H.A.; Yunus, M.B.; Bennett, R.M.; Bombardier, C.; Goldenberg, D.I.; Tugwell, P.; Campbell, S.M.; Abeles, M.; Clark, P. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* **1990**, *33*, 160–172. [CrossRef]
12. Spindelegger, C.J.; Papageorgiou, K.; Grohmann, R.; Engel, R.; Greil, W.; Konstantinidis, A.; Agelink, M.W.; Bleich, S.; Ruether, E.; Toto, S.; et al. Cardiovascular Adverse Reactions during Antidepressant Treatment: A Drug Surveillance Report of German-Speaking Countries Between 1993 and 2010. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18*, 1–9. [CrossRef]
13. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ, USA, 1988.
14. Dworkin, R.H.; Turk, D.C.; Farrar, J.T.; Haythornthwaite, J.A.; Jensen, M.P.; Katz, N.P.; Kerns, R.D.; Stucki, G.; Allen, R.R.; Bellamy, N.; et al. Core Outcome Measures for Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *Pain* **2005**, *113*, 9–19. [CrossRef]
15. Bernstein, D.; Fink, L. *Manual for the Childhood Trauma Questionnaire*; The Psychological Corporation: New York, NY, USA, 1998.
16. Nijenhuis, E.R.S.; Van der Hart, O.; Kruger, K. The Psychometric Characteristics of the Traumatic Experiences Checklist (TEC): First Findings among Psychiatric Outpatients. *Clin. Psychol. Psychother.* **2002**, *9*, 200–210. [CrossRef]
17. DeLongis, A.; Folkman, S.; Lazarus, R.S. The Impact of Daily Stress on Health and Mood: Psychological and Social Resources as Mediators. *J. Pers. Soc. Psychol.* **1988**, *54*, 486–495. [CrossRef] [PubMed]
18. Sarason, I.G.; Johnson, J.H.; Siegel, J.M. Assessing the Impact of Life Changes: Development of the Life Experiences Survey. *J. Consult. Clin. Psychol.* **1978**, *46*, 932–946. [CrossRef] [PubMed]
19. Aitken, R.C. Measurement of Feelings Using Visual Analogue Scales. *Proc. R. Soc. Med.* **1969**, *62*, 989–993.

20. Lesage, F.X.; Berjot, S.; Deschamps, F. Clinical Stress Assessment Using a Visual Analogue Scale. *Occup. Med.* **2012**, *62*, 600–605. [CrossRef] [PubMed]
21. Gortner, S.R.; Rankin, S.H.; Wolfe, M.M. Elders' Recovery from Cardiac Surgery. *Prog. Cardiovasc. Nurs.* **1988**, *3*, 54–61.
22. Kallus, W.K. *Der Erholungs-Belastungs-Fragebogen (EBF) [The Recovery-Stress Questionnaire]*; Swets & Zeitlinger: Frankfurt, Germany, 1995.
23. Cairo, E.; Garcia, F.E.Y.; Vancol, R. Consistencia de La Versión Española Del Cuestionario de Estrés-Recuperación (RESTQ 76 Sport), En Deportistas Cubanos. *Av. Psicol. Deport. Iberoamérica* **2012**, *1*, 31–40.
24. Lazarus, R.S. *Psychological Stress and the Coping Process*; McGraw-Hill: New York, NY, USA, 1966.
25. Kallus, W.; Kellmann, M. *The Recovery-Stress Questionnaires: User Manual*; Kallus, K.W., Kellmann, M., Eds.; Pearson Assessment & Information GmbH: Frankfurt, Germany, 2016.
26. Parati, G.; Casadei, R.; Grappelli, A.; Di Renzo, M.; Mancia, G. Comparison of Finger and Intra-Arterial Blood Pressure Monitoring at Rest and during Laboratory Testing. *Hypertens.* **1989**, *13*, 647–655. [CrossRef]
27. Gerin, W.; Pieper, C.; Pickering, T.G. Measurement Reliability of Cardiovascular Reactivity Change Scores: A Comparison of Intermittent and Continuous Methods of Assessment. *J. Psychosom. Res.* **1993**, *37*, 493–501. [CrossRef]
28. Janssen, S.A.; Spinhoven, P.; Brosschot, J.F. Experimentally Induced Anger, Cardiovascular Reactivity, and Pain Sensitivity. *J. Psychosom. Res.* **2001**, *51*, 479–485. [CrossRef]
29. Glynn, L.M.; Christenfeld, N.; Gerin, W. The Role of Rumination in Recovery from Reactivity: Cardiovascular Consequences of Emotional States. *Psychosom. Med.* **2002**, *64*, 714–726. [PubMed]
30. Radstaak, M.; Geurts, S.A.E.; Brosschot, J.F.; Cillessen, A.H.N.; Kompier, M.A.J. The Role of Affect and Rumination in Cardiovascular Recovery from Stress. *Int. J. Psychophysiol.* **2011**, *81*, 237–244. [CrossRef] [PubMed]
31. Jennings, J.R.; Kamarck, T.; Stewart, C.; Eddy, M.; Johnson, P. Alternate Cardiovascular Baseline Assessment Techniques: Vanilla or Resting Baseline. *Psychophysiology* **2007**, *29*, 742–750. [CrossRef]
32. Hayes, A.F.; Little, T.D. *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*; The Guilford Press: New York, NY, USA, 2018.
33. Llabre, M.M.; Spitzer, S.B.; Saab, P.G.; Ironson, G.H.; Schneiderman, N. The Reliability and Specificity of Delta Versus Residualized Change as Measures of Cardiovascular Reactivity to Behavioral Challenges. *Psychophysiology* **1991**, *28*, 701–711. [CrossRef]
34. Buijs, R.M. The Autonomic Nervous System. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2013; Volume 117, pp. 1–11. [CrossRef]
35. Japundžić-Žigon, N. Vasopressin and Oxytocin in Control of the Cardiovascular System. *Curr. Neuropharmacol.* **2013**, *11*, 218–230. [CrossRef]
36. Mendelson, N.; Gontmacher, B.; Vodonos, A.; Novack, V.; Abu-AjAJ, M.; Wolak, A.; Shalev, H.; Wolak, T. Benzodiazepine Consumption Is Associated with Lower Blood Pressure in Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM): Retrospective Analysis of 4938 ABPMs. *Am. J. Hypertens.* **2018**, *31*, 431–437. [CrossRef]
37. Wilens, T.E.; Biederman, J.; Baldessarini, R.J.; Geller, B.; Schleifer, D.; Spencer, T.J.; Birmaher, B.; Goldblatt, A. Cardiovascular Effects of Therapeutic Doses of Tricyclic Antidepressants in Children and Adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **1996**, *35*, 1491–1501. [CrossRef]
38. Zanstra, Y.J.; Johnston, D.W. Cardiovascular Reactivity in Real Life Settings: Measurement, Mechanisms and Meaning. *Biol. Psychol.* **2011**, *86*, 98–105. [CrossRef]
39. Salomon, K.; Bylsma, L.M.; White, K.E.; Panaite, V.; Rottenberg, J. Is Blunted Cardiovascular Reactivity in Depression Mood-State Dependent? A Comparison of Major Depressive Disorder Remitted Depression and Healthy Controls. *Int. J. Psychophysiol.* **2013**, *90*, 50–57. [CrossRef] [PubMed]
40. Lyon, P.; Cohen, M.; Quintner, J. An Evolutionary Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain (Fibromyalgia Syndrome). *Pain Med.* **2011**, *12*, 1167–1178. [CrossRef] [PubMed]
41. Bradley, L.A. Pathophysiologic Mechanisms of Fibromyalgia and Its Related Disorders. *J. Clin. Psychiatry* **2008**, *69* (Suppl. 2), 6–13.
42. Turk, D.; Sherman, J. Treatment of Patients with Fibromyalgia Syndrome. In *Psychological Approaches to Pain Management*; Turk, D., Gatchel, J., Eds.; Guilford Press: New York, NY, USA, 2002; pp. 390–416.

43. Williams, D. Cognitive and Behavioral Approaches to Chronic Pain. In *Fibromyalgia & Other Central Pain Syndromes*; Wallace, D., Clauw, D.J., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2005; pp. 343–352.
44. Smith, M.T.; Haythornthwaite, J.A. How Do Sleep Disturbance and Chronic Pain Inter-Relate? Insights from the Longitudinal and Cognitive-Behavioral Clinical Trials Literature. *Sleep Med. Rev.* **2004**, *8*, 119–132. [CrossRef]
45. Cully, J.; Teten, A. *A Therapist's Guide to Brief Cognitive Behavioral Therapy*; Department of Veterans Affairs South Central MIRECC: Houston, TX, USA, 2008.



© 2020 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).