

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

EL TRAUMA PSICOLÓGICO COMO FACTOR DE RIESGO EN EL INICIO Y CURSO DE LA FIBROMIALGIA

**ESTUDIO DE PREVALENCIA Y PROPUESTA DE
TRATAMIENTO INTEGRADOR CON EMDR**

Itxaso Gardoki Souto

Tesis doctoral dirigida por

Ana Moreno Alcázar, Alicia Valiente Gómez y Benedikt Amann

y tutorizada por

Oscar Vilarroya Oliver

Programa de Doctorado en Psiquiatría

Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

Unidad de Investigación del Centro Fórum (IMIM, Parc de Salut Mar)

Año 2023

UAB
Universitat Autònoma de Barcelona



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

The world is complex, the flap of a wing can have many effects

Hazard spread through networks, boom, total blackout, shout!

Macro, meso, micro, I know everything is a matter of scale

Multiscalar is the future

I'm a doctor I'm gonna teach you

My Research, Stand High Patrol

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de un esfuerzo colectivo, en ningún caso individual, de todos los míes. Les que me han sostenido durante los últimos años y han pensado conmigo en un futuro posible a partir de aquí y ahora. Que creen junto a mí que estos movimientos nos ayudan a acercarnos a lo que seguro que sí y alejarnos de lo que seguro que no.

Agradezco los cuidados, el apoyo, los ánimos, el arremangue, el aguante, los abrazos, las risas, los lloros, las conversaciones, los debates, las reflexiones comunes, las críticas, las quejas, los enfados, y lo más importante, los espacios generados para poder hablar de lo difícil que ha sido esta etapa.

Agradezco LO COLECTIVO, porque para mí no existe otra manera.

Eskerrik asko danoi <3

PRÓLOGO

La presente tesis se ha elaborado entre los años 2018 y 2023 como parte de mi desempeño como investigadora predoctoral en la Unidad de Investigación del Centro Fórum (IMIM, Parc de Salut Mar) entre los años 2018 y 2021, y como colaboradora y alumna predoctoral el resto del tiempo. Los proyectos pertenecientes a esta tesis no han recibido ningún tipo de financiación, y la componen los siguientes estudios científicos publicados en revistas científicas internacionales indexadas y con factor de impacto:

Estudio 1

Gardoki-Souto I, Redolar-Ripoll D, Fontana M, Hogg B, Castro MJ, Blanch JM, Ojeda F, Solanes A, Radua J, Valiente-Gómez A, Cirici R, Pérez V, Amann BL, Moreno-Alcázar A. Prevalence and Characterization of Psychological Trauma in Patients with Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study. *Pain Res Manag.* 2022 Nov 30;2022:2114451. doi: 10.1155/2022/2114451. PMID: 36504759; PMCID: PMC9729049 (Factor de Impacto: 2.667).

Estudio 2

Gardoki-Souto I, Martín de la Torre O, Hogg B, Redolar-Ripoll D, Valiente-Gómez A, Martínez Sadurní L, Blanch JM, Lupo W, Pérez V, Radua J, Amann BL, Moreno-Alcázar A. Augmentation of EMDR with multifocal transcranial current stimulation (MtCS) in the treatment of fibromyalgia: study protocol of a double-blind randomized controlled exploratory and pragmatic trial. *Trials.* 2021 Jan 29;22(1):104. doi: 10.1186/s13063-021-05042-w. PMID: 33514408; PMCID: PMC7844777 (Factor de Impacto: 2.728).

Asimismo, parte de los resultados que conforman esta tesis han sido presentados en formato póster en el 4º Congreso Español de EMDR:

Gardoki-Souto I, Martín de la Torre O, Hogg B, Redolar-Ripoll D, Valiente-Gómez A, Martínez Sadurní L, Blanch JM, Lupo W, Pérez V, Radua J, Amann BL, Moreno-Alcázar A. Aumento de la eficacia de EMDR con Estimulación Transcraneal con Corriente Directa (tDCS) en el tratamiento de la fibromialgia: protocolo de un estudio doble ciego randomizado controlado. 4º Congreso Español de EMDR, Madrid 2019.

ABREVIATURAS

ACR: American College of Rheumatology
ACTION: Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks
ACTION-APS-AAPM: Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks-American Pain Taxonomy-American Academy of Pain Medicine Pain
AIED: Asociación Internacional por el Estudio del Dolor
AIS: Athens Insomnia Scale
APA: American Psychiatric Association
APS: American Pain Society
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
CPF: Corteza Prefrontal
CPFDLi: Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda
CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
CTQ: Childhood Trauma Questionnaire
DES: Dissociative Experiences Scale
DMF: Dolor Multifocal
DMN: Default Mode Network
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAN: Executive Attentional Networks
EAI: Experiencias Adversas Infantiles
ECNI: Estimulación Cerebral No Invasiva
EGEP-5: Evaluación Global de Estrés Postraumático
EPISER2016: Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España 2016
EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EtCD: Estimulación Transcraneal con Corriente Directa
EtCM: Estimulación Transcraneal con Corriente Multifocal
EULAR: European League Against Rheumatism
EVA: Escala Visual Analógica
FDA: U.S. Food and Drug Administration
FIQ-R: Fibromyalgia Impact Questionnaire
FM: Fibromialgia
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA: Hipotalámico-Pituitario-Adrenal
IDG: Índice de Dolor Generalizado
IMC: Índice de Masa Corporal
ISRN: Inhibidor Selectivo de Recaptación de Norepinefrina
ISRS: Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina
MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAI: Procesamiento Adaptativo de la Información

PDI: Pain Disability Index
SDQ-20: Somatoform Dissociation Questionnaire-20
SFC: Síndrome de Fatiga Crónica
SNC: Sistema Nervioso Central
SS: Severidad del Síntoma
SSFs: Síndromes Somáticos Funcionales
SUD: Subjective Unit of Distress
SWLQ: Satisfaction With Life Questionnaire
TAC: Terapia de Aceptación y Compromiso
TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada
TB: Trastorno Bipolar
TCBM: Terapia Cognitiva basada en Mindfulness
TCC: Terapia Cognitivo Conductual
TDM: Trastorno de Depresión Mayor
TEPT: Trastorno por Estrés Postraumático
TEPT-C: Trastorno por Estrés Postraumático Complejo
TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| Agradecimientos | i |
| Prólogo | iii |
| Abreviaturas | v |
| | |
| 1. Resumen | 1 |
| | |
| 2. Introducción | 3 |
| 2.1. Fibromialgia | 3 |
| 2.1.1. Definición, diagnóstico y prevalencia | 3 |
| Definición | 3 |
| Diagnóstico | 4 |
| Prevalencia | 10 |
| 2.1.2. Etiología | 11 |
| Sensibilización central y alteraciones en el procesamiento del dolor | 12 |
| Factores genéticos | 13 |
| Estrés y factores psicológicos | 13 |
| Factores inmunológicos | 13 |
| Factores nutricionales | 14 |
| 2.1.3. Factores de riesgo | 14 |
| 2.1.4. Características clínicas | 14 |
| 2.1.5. Comorbilidades clínicas | 16 |
| 2.1.6. Tratamiento | 18 |
| Psicoterapia | 18 |
| Farmacoterapia | 19 |
| Otros tratamientos | 19 |
| 2.2. Trauma psicológico | 22 |
| 2.2.1. Definición y tipos de trauma | 22 |
| 2.2.2. Trastorno por Estrés Postraumático | 25 |
| 2.2.3. Trastorno por Estrés Postraumático Complejo | 29 |
| 2.3. Fibromialgia y trauma | 31 |
| 2.4. Fibromialgia, trauma y EMDR | 33 |
| | |
| 3. Justificación de la tesis | 35 |
| Estudio 1 | 35 |
| Estudio 2 | 35 |
| | |
| 4. Objetivos e hipótesis | 37 |
| Estudio 1 | 37 |
| Estudio 2 | 37 |

| | |
|--|----|
| 5. Método | 39 |
| Estudio 1 | 39 |
| Estudio 2 | 41 |
| 6. Resultados | 43 |
| Estudio 1 | 43 |
| Estudio 2 | 59 |
| 7. Discusión | 73 |
| 8. Conclusiones y nuevas líneas de investigación | 79 |
| 9. Bibliografía | 81 |

1. RESUMEN

La Fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica de etiología aún desconocida caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado, perturbaciones del sueño, fatiga, disfunción cognitiva y síntomas afectivos. Diferentes estudios han mostrado que el trauma psicológico, y en especial el trauma infantil, pueden contribuir a la aparición de esta condición. Aun así, es un factor al que no se le presta mucha atención en el ámbito clínico, y no se considera una diana dentro de los tratamientos que se ofrecen a las personas afectadas por esta condición médica. Por ello, el objetivo de la presente tesis doctoral es, por un lado, estudiar la prevalencia de los eventos traumáticos y los síntomas clínicos presentes en una muestra de mujeres con diagnóstico de FM y, por otro, proponer un abordaje terapéutico innovador e integrador focalizado en el tratamiento de los síntomas asociados al trauma y la FM, que combina la terapia de Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares (del inglés EMDR) con una técnica de neuromodulación, en nuestro caso la Estimulación transcraneal con Corriente Multifocal (EtCM).

Para ello, se han entrevistado clínicamente a 88 mujeres con diagnóstico de FM y se han recabado datos sociodemográficos, farmacológicos y relacionados con el dolor y el impacto de la FM, el trauma psicológico y los síntomas asociados, los diagnósticos psiquiátricos, los síntomas clínicos, el insomnio y la calidad de vida. La mayoría de las participantes han cumplido criterios para el Trastorno por Estrés Posttraumático (TEPT) y han reportado haber sufrido eventos traumáticos a lo largo de su vida, especialmente durante la infancia y la adolescencia. El 84% de las participantes ha sufrido al menos un evento traumático antes del inicio del dolor. En este caso, los eventos traumáticos han precedido la baja calidad de vida percibida por las participantes y los niveles de dolor presentes en la edad adulta. Todas las participantes han mostrado niveles altos de ansiedad, depresión, insomnio, ideación suicida, comorbilidades somáticas y baja calidad de vida. Además, los niveles de dolor han precedido la ansiedad, la depresión, la disociación y los síntomas de insomnio. Todos estos datos reflejan la elevada complejidad clínica de la FM y el importante papel que juega el trauma psicológico, y en especial el trauma infantil, en el inicio, curso y mantenimiento de la FM.

En consecuencia, se propone el protocolo de un abordaje clínico innovador para el tratamiento de la FM que integra la terapia psicológica focalizada en el trauma EMDR con la técnica EtCM, debido a su capacidad de modificar la actividad cerebral en determinadas áreas cerebrales y potenciar los efectos de otras terapias, entre ellas, la psicológica. Se trata del diseño de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado, exploratorio y pragmático que analiza el aumento de los efectos terapéuticos de la terapia psicológica EMDR mediante EtCM, y que pretende analizar si la terapia EMDR es efectiva a la hora de reducir los síntomas asociados a la FM y al trauma.

En conclusión, la comorbilidad asociada a la FM es compleja y las pacientes con FM, que son habitualmente tratadas por los Servicios de Reumatología, reciben frecuentemente una gran combinación de fármacos con resultados limitados. Los datos que se reflejan en esta tesis afirman la importancia de considerar el trauma psicológico, en especial el trauma infantil, como factor de riesgo en el inicio, curso y mantenimiento de la FM, por lo que se recomienda a los clínicos que evalúen sistemáticamente la presencia de experiencias traumáticas, no sólo en la infancia, si no a lo largo de la vida de estas personas, y que diseñen tratamientos multidisciplinarios que den respuesta a las diferentes necesidades de las pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 FIBROMIALGIA

2.1.1 Definición, diagnóstico y prevalencia

Definición

La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado, perturbaciones del sueño, fatiga, disfunción cognitiva y síntomas afectivos (Queiroz, 2013).

Históricamente, la FM ha sido una entidad de etiología desconocida (Yavne et al., 2018), sin embargo, gracias al avance científico que apoya la presencia del dolor generalizado y el papel que juega el Sistema Nervioso Central (SNC) en el procesamiento sensorial del dolor (Bourke, 2015), se ha convertido en un diagnóstico aceptado habiendo sustituido a la anterior categoría utilizada para agrupar sus síntomas denominada “*fibrositis*”. Aun así, tanto el diagnóstico y los criterios de clasificación, como la prevalencia y la etiopatogénesis de la FM son todavía motivo de debate (Maffei, 2020; Sarzi-Puttini et al., 2021). Actualmente la FM está incluida dentro de los Síndromes Somáticos Funcionales (SSFs) (Barsky & Bour, 1999), término utilizado para describir un grupo de enfermedades crónicas con un gran número de síntomas somáticos que no cuentan con una causa orgánica aceptada y/o conocida (Barsky & Bour, 1999; Carson et al., 2000).

La FM es una condición médica que tiene un gran impacto en la sociedad, especialmente en las mujeres, y se suele traducir en un deterioro de la calidad de vida (Lachaine et al., 2010), repercutiendo principalmente sobre sus aspectos físicos, emocionales, cognitivos, sociales, familiares, laborales y en la actividad diaria (Grande Gascón et al., 2021). Además, las personas con diagnóstico de FM tienen una mayor probabilidad de sufrir incapacidad, consumir más fármacos y solicitar más ayuda profesional (Hadler, 2003), por lo que supone un gran coste no solo a nivel económico, sino también de recursos del propio sistema de salud (Grande Gascón et al., 2021).

Diagnóstico

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de FM aumenta la satisfacción de los pacientes (White et al., 2002) y reduce el uso sanitario (Hughes et al., 2006). Sin embargo, el problema central y la gran barrera para el diagnóstico rápido de esta enfermedad es la falta de biomarcadores y alteraciones específicas, y la investigación en el campo todavía se encuentra en sus fases más iniciales (Sarzi-Puttini et al., 2020). Entre los biomarcadores propuestos para su diagnóstico están el cortisol salival, el cual se ha encontrado disminuido tanto en los picos de dolor como en la cronificación de la enfermedad, y la alfa-amilasa, que se encuentra aumentada (Fischer et al., 2016). También se han propuesto algunos biomarcadores séricos, como por ejemplo las citoquinas, que se encuentran anormalmente aumentadas en esta condición clínica (Illescas-Montes et al., 2021). En ambos casos, su validez no ha sido todavía totalmente demostrada, ya que todavía no se ha dado con su especificidad en la relación con el diagnóstico (Sarzi-Puttini et al., 2021).

Las comorbilidades y los síntomas asociados a la FM hacen difícil su diagnóstico, y probablemente por eso está infradiagnosticada (Maffei, 2020) e infratratada (Arnold et al., 2011). Las recomendaciones científicas remarcan la importancia de realizar un diagnóstico rápido -menor a 2 años en el mejor de los casos (Choy et al., 2010)- y una comprensión global del dolor, de la funcionalidad y del contexto psicosocial del paciente (Macfarlane et al., 2017); a pesar de ello, un estudio demostró que el tiempo medio para recibir el diagnóstico de FM es aproximadamente de 6,5 años, y el número de profesionales a los que suelen visitar durante ese tiempo antes de recibir el diagnóstico es de 3,7 profesionales (Choy et al., 2010). Además, muchos profesionales de la salud, particularmente los que ejercen en dispositivos de atención primaria, reportan que los criterios diagnósticos son poco claros, que sienten una falta de confianza a la hora de utilizar esos criterios, disponen de escasa práctica o experiencia insuficiente para hacer el diagnóstico, y también refieren una falta de conocimiento de las diferentes opciones de tratamiento (Hadker et al., 2011).

Si bien un gran número de criterios diagnósticos han sido propuestos a lo largo de los años, los más utilizados universalmente para su diagnóstico han sido los del Colegio Americano de Reumatología (en inglés "*American College of Rheumatology, ACR*"). Los primeros criterios del ACR de 1990 (Wolfe et al., 1990) se basaron en la demostración de

al menos 11 puntos de dolor sobre un total de 18 (en inglés “*tender points*”), combinados con un cribaje médico cuidadoso, una recogida de la historia clínica adecuada y de exámenes complementarios que incluían una analítica de sangre completa, con pruebas de urea y electrolitos, función tiroidea, proteína C-reactiva, tasa de sedimentación de eritrocitos y anticuerpos antinucleares (Bourke et al., 2015).

Los criterios del ACR fueron cuestionados ya que el 25% de los pacientes con FM no padecían dolor en los puntos previamente acordados y dicha evaluación dejó de ser una herramienta útil para el diagnóstico. A menudo los pacientes reportaban otras regiones o áreas adicionales de dolor y sensibilidad, acompañadas de otros síntomas y diagnósticos comórbidos. Además, se hizo evidente el sesgo existente a la hora de diagnosticar a las mujeres, ya que mostraban una mayor sensibilidad corporal en comparación con los hombres. Como consecuencia, los criterios de la ACR fueron revisados en 2010 (Wolfe et al., 2010) y los nuevos criterios combinaron un examen de dolor crónico generalizado que implicaba 19 regiones medidas a través del Índice de Dolor Generalizado (IDG; en inglés “*Widespread Pain Index, WPI*”) junto a la presencia de una evaluación adicional para la fatiga, el sueño, los síntomas cognitivos, los síntomas afectivos y otras fuentes de dolor mediante la escala de Severidad del Síntoma (SS; en inglés “*Symptom Severity score, SS*”). La combinación de las puntuaciones del IDG y de la SS ofrecía una puntuación máxima de 31. Para realizar el diagnóstico, los pacientes debían obtener una puntuación mínima de entre 3 y 6 en el IGD con una puntuación total de 12 cuando se combinaba con la puntuación de la SS. Adicionalmente, los síntomas debían haber estado presentes durante por lo menos 3 meses en ausencia de otro diagnóstico alternativo que explicase el dolor.

Posteriormente, se realizó una nueva revisión de los criterios establecidos en 2010 (Wolfe et al., 2011), en la que se cambió la definición de la FM por una que contemplaba la enfermedad de un modo multisintomático y eliminó definitivamente el examen de los puntos de dolor para su diagnóstico adecuado; sin embargo, no se hizo suficiente énfasis en el síntoma principal: el dolor. No obstante, la limitación principal de esta revisión tuvo que ver con la posibilidad de que las personas evaluadas para la revisión de los criterios presentaban otras enfermedades primarias que podrían estar causando el dolor (Galvez-Sánchez et al., 2020).

Durante 2016 los criterios del ACR del 2010 y 2011 recibieron su última revisión (Wolfe et al., 2016), y se subrayó la importancia del concepto “dolor generalizado” mediante el uso de la escala IDG que debía de ser puntuada entre 0 y 19 teniendo en cuenta el dolor percibido durante la semana previa a la evaluación.

Más allá de los criterios ACR, en 2018 se propusieron los nuevos criterios del sistema diagnóstico “*Addiction Clinical Trial Translations, Innovations, Opportunities, and Networks-American Pain Taxonomy-American Academy of Pain Medicine Pain (ACTION-APS-AAPM) Taxonomy*” (Arnold et al., 2019). Estos criterios fueron desarrollados por el Grupo de Trabajo de Fibromialgia con la financiación público-privada de la unión entre la “*Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks (ACTION)*”, la “*U.S. Food and Drug Administration (FDA)*” y la “*American Pain Society (APS)*” con el fin de mejorar el reconocimiento de la FM en la práctica clínica. Se concentraron en el dolor generalizado, las perturbaciones del sueño y la fatiga, y a su vez tuvieron en cuenta otros aspectos diagnósticos que acompañan el malestar como la disfunción cognitiva, la sensibilidad táctil y la rigidez musculoesquelética con el fin de proporcionar criterios más prácticos para los clínicos (Sarzi-Puttini et al., 2020) (ver Tabla 1).

Tabla 1: Resumen de los criterios diagnósticos de la FM según las diferentes clasificaciones (adaptado de Sarzi-Puttini, 2020).

| Criterios diagnósticos | Medidas para el dolor | Puntos de dolor | Síntomas asociados | Diagnóstico o clasificación |
|--|---|-----------------------|--|--|
| Criterios de clasificación del ACR de 1990 (Wolfe, 1990) | Dolor generalizado entendido como dolor en los cuatro cuadrantes del cuerpo, más dolor esquelético axial. | Sí (≥ 11 de 18) | No incluidos | Dolor generalizado en al menos 11 puntos de dolor por lo menos 3 meses. |
| Criterios diagnósticos preliminares del ACR del 2010 (Wolfe, 2010) | Uso del IDG (conteo de 0 a 19 de las regiones donde el paciente ha sentido dolor durante la última semana). | No | Varios síntomas incluidos en la escala SS; puntuación de la suma de la gravedad de la fatiga, el despertar no fresco y síntomas cognitivos; más síntomas somáticos en general (escala del 0-12). | IDG ≥ 7 y SS ≥ 5 ; o 3 \leq IDG ≤ 6 y SS ≥ 9 . Síntomas presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses. El paciente no debe tener otro diagnóstico que explique el dolor. |

| | | | | |
|--|--|-----------|--|---|
| <p>Modificaciones del 2011 de los criterios diagnósticos preliminares del ACR (para estudios clínicos y epidemiológicos y no para diagnóstico clínico) (Wolfe, 2011)</p> | <p>Uso del IDG (conteo de 0 a 19 de las regiones donde el paciente ha sentido dolor durante la última semana).</p> | <p>No</p> | <p>Varios síntomas incluidos en la escala SS; puntuación de la suma de la gravedad de la fatiga, el despertar no fresco y síntomas cognitivos; más la suma del número de los siguientes síntomas ocurridos durante los últimos 6 meses: dolor de cabeza, dolor o calambres en la parte inferior del abdomen y depresión (escala del 0-12).</p> | <p>$IDG \geq 7$ y $SS \geq 5$; o $3 \leq IDG \leq 6$ y $SS \geq 9$. Síntomas presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses. El paciente no debe tener otro diagnóstico que explique el dolor. Los criterios también incluyen una puntuación cuantitativa de severidad de la FM ($IDG+SS$).</p> |
| <p>Revisión del 2016 a los criterios del ACR de 2010/2011 (Wolfe, 2016)</p> | <p>Dolor generalizado definido como dolor en al menos 4 de 5 regiones (región superior izquierda, región superior derecha, región inferior izquierda, región inferior derecha y región axial). El dolor mandibular, de pecho y abdominal no se evalúa dentro de la definición de dolor generalizado.</p> | <p>No</p> | <p>Varios síntomas incluidos en la escala SS; puntuación de la suma de la gravedad de la fatiga, el despertar no fresco y síntomas cognitivos; más la suma del número de los siguientes síntomas ocurridos durante los últimos 6 meses: dolor de cabeza, dolor o calambres en la parte inferior del abdomen y depresión.</p> | <p>$IDG \geq 7$ y $SS \geq 5$; o $4 \leq IDG \leq 6$ y $SS \geq 9$. Presencia de dolor generalizado. Síntomas presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses. El diagnóstico de FM es válido independientemente de otros diagnósticos y no excluye la presencia de otras patologías.</p> |
| <p>Criterios diagnósticos de la ACTTION-APS-AAPM (Arnold, 2019).</p> | <p>Uso de DMF (Dolor Multifocal): cuenta del número de partes del cuerpo reportadas como dolorosas (cabeza, brazo derecho, brazo izquierdo, pecho, abdomen, espalda superior y espina, espalda inferior y espina (incluye glúteos), pierna derecha y pierna izquierda).</p> | <p>No</p> | <p>Problemas de sueño moderados a severos o fatiga moderada a severa.</p> | <p>$DMS \geq 6$ Fatiga o problemas de sueño moderados a severos. Síntomas presentes durante al menos 3 meses.</p> |

Nota: ACR=American College of Rheumatology; IDG=Índice de Dolor Generalizado; SS=escala de Severidad del Síntoma; ACTTION-APS-A-APM=Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks (ACTTION), y “U.S. Food and Drug Administration (FDA)” y la “American Pain Society (APS)”; DMF=Dolor Multifocal.

Tabla 2: Criterios diagnósticos de la FM según la CIE-11 (OMS, 2018).

| |
|---|
| <p>MG30.01 Dolor crónico generalizado Entidad padre: MG0.0 Dolor crónico primario</p> |
| <p>Descripción El dolor crónico es un dolor difuso que afecta a un mínimo de 4 de las 5 regiones del cuerpo y que se asocia con bastante malestar emocional (ansiedad, ira o frustración, o estado depresivo) o discapacidad funcional (interferencia con las actividades de la vida diaria y menos participación social). El dolor generalizado crónico es multifactorial: diversos factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen al síndrome de dolor. El diagnóstico es apropiado cuando el dolor no se puede atribuir directamente a un proceso nociosensible en estas regiones y cuando hay características compatibles con un dolor nocioplástico y se identifican factores contribuyentes psicológicos y sociales.</p> |
| <p>Inclusiones Síndrome de Fibromialgia</p> |
| <p>Exclusiones Dolor agudo (MG31)</p> |
| <p>Postcoordinación</p> <p>Agregar detalles a Dolor Generalizado crónico</p> <p>Asociado con (<i>use otro código más, si lo desea</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • XS7G Factores psicosociales presentes • XS8B Sin factores psicosociales presentes <p>Tiene grado de severidad (<i>use otro código más, si lo desea</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • XS5B No hay dolor • XS5D Dolor leve • XS9Q Dolor moderado • XS2E Dolor severo <p>Tiene severidad alternativa 1 (<i>use otro código más, si lo desea</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • XS1J No hay angustia • XS3R Angustia leve • XS7C Angustia moderada • XS7N Angustia severa <p>Tiene severidad alternativa 2 (<i>use otro código más, si lo desea</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • XS71 Sin interferencias relacionadas con el dolor • XS5R Interferencia leve relacionada con el dolor • XS2L Interferencia moderada relacionada con el dolor • XS2U Interferencia severa relacionada con el dolor <p>Patrón temporal y de inicio (<i>use otro código más, si lo desea</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • XT5G Intermitente • XT6Z Persistente • XT5T Persistente con ataques superpuestos |

A pesar de que la comunidad médica aceptó la FM como enfermedad en el año 1981, no fue hasta 1992 que se incluyó como categoría diagnóstica dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (Galvez-Sánchez et al., 2020). En este sentido, en la CIE-10 (OMS, 1992) la FM formaba parte del capítulo “enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo”, y fue gracias al grupo de trabajo de la Asociación Internacional por el Estudio del Dolor (AIED) (del inglés “*International Institute for the Study of Pain, IASP*”) junto a la Organización Mundial de la Salud (OMS) que en el 2019 se incluyó en la CIE-11 (OMS, 2018) una nueva categoría en el capítulo “Síntomas, signos o hallazgos clínicos, no clasificados en otra parte” como un término incluido bajo el Dolor Crónico Primario (ver Tabla 2). Este grupo de trabajo no discutió los criterios con las asociaciones de médicos y de afectados por la FM, lo que trajo consigo consecuencias negativas en la atención médica y un aumento del sesgo clínico a la hora de diagnosticar esta enfermedad (Häuser et al., 2022).

Por otro lado, y desde un punto de vista psiquiátrico, se ha asociado a la FM con el término de somatización, concepto que se consagró oficialmente como un diagnóstico en las versiones III, IV y IV-TR del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (del inglés “*American Psychiatric Association*”) convirtiéndose en uno de los trastornos somatomorfos reconocidos. En 2013 y junto a la publicación del DSM-5 (APA, 2013) la categoría se reemplazó por la de “Trastorno de Síntomas Somáticos”, y todavía hoy continúa el debate sobre si la FM puede ser clasificable bajo un trastorno de síntomas somáticos y, en consecuencia, como un trastorno mental (ver Tabla 3).

Tabla 3: Criterios diagnósticos del Trastorno de Síntomas Somáticos según el DSM-5 (APA, 2013).

| |
|---|
| A. Uno o más síntomas somáticos que causan malestar o dan lugar a problemas significativos en la vida diaria. |
| B. Pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con los síntomas somáticos o asociados a la preocupación por la salud como se pone de manifiesto por una o más de las características siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Pensamientos desproporcionados y persistentes sobre la gravedad de los propios síntomas.2. Grado persistentemente elevado de ansiedad acerca de la salud o los síntomas.3. Tiempo y energía excesivos consagrados a estos síntomas o a la preocupación por la salud. |
| C. Aunque algún síntoma somático puede no estar continuamente presente, el trastorno sintomático es persistente (por lo general más de seis meses). |
| <i>Especificar si:</i> Con predominio de dolor (antes trastorno doloroso): este especificador se aplica a individuos cuyos síntomas somáticos implican sobre todo dolor. <i>Especificar si:</i> Persistente: Un curso persistente se caracteriza por la presencia de síntomas intensos, alteración importante y duración prolongada (más de seis meses). <i>Especificar la gravedad actual:</i> Leve: Sólo se cumple uno de los síntomas especificados en el Criterio B. Moderado: Se cumplen dos o más de los síntomas especificados en el Criterio B. Grave: Se cumplen dos o más de los síntomas especificados en el Criterio B y además existen múltiples quejas somáticas (o un síntoma somático muy intenso). |

Prevalencia

La FM se considera la causa más común de dolor crónico, la segunda enfermedad reumática más común (Clauw, 2014) y la tercera condición musculoesquelética más habitual tras el dolor lumbar y la osteoartritis (Jones et al., 2015). En cuanto a la edad de inicio de la FM, puede aparecer a cualquier edad (Sarzi-Puttini et al., 2021), incluso en niños y adolescentes (Sumpton & Moulin, 2008), sin embargo, los datos existentes a nivel mundial afirman que el pico de edad en la que suele manifestarse más frecuentemente está entre los 30 y 35 años (Siracusa et al., 2021). Estos datos, si los comparamos con el Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España del año 2016 (EPISER2016), difieren en tanto que el pico de edad del diagnóstico de la FM en la población española se encuentra entre los 60 y 69 años (Gayà et al., 2020).

La prevalencia de la FM en la población general mundial se encuentra entre el 0,2 y el 6,6% (Marques et al., 2017); alcanzando una cifra de 2,7% en el caso de los estudios que utilizan los criterios diagnósticos del ACR del 2010 (McBeth & Jones, 2007). En el caso del continente europeo, la prevalencia se encuentra en el 2,3% (Cabo-Meseguer et al., 2017) mientras que en el estado español es de 2,4% (Gayà et al., 2020).

En cuanto al género, la FM se ha asociado más al sexo femenino mostrando una ratio de 3:1 (Queiroz, 2013). En este sentido, las tasas de prevalencia entre las mujeres a nivel mundial oscilan entre el 2,4% y el 6,8%, mientras que a nivel europeo se sitúan alrededor del 3,9% (Cabo-Meseguer et al., 2017) y a nivel español en torno al 2,45% (Gayà et al., 2020).

Finalmente, se ha observado que la FM es más prevalente en áreas urbanas (0,7%-11,4%) que en áreas rurales (0,1%-5,2%) (Marques et al., 2017); sin embargo, no hay evidencias de que la FM sea más prevalente en países y culturas industrializadas que en las no industrializadas (McBeth & Jones, 2007). Asimismo, tampoco se han encontrado diferencias de prevalencia en cuanto a cultura y grupos étnicos.

2.1.2 Etiología

La etiología de la FM sigue siendo desconocida (Chinn et al., 2016; Creed, 2020) y sigue estando sujeta a investigación (Siracusa et al., 2021). Durante décadas ha habido una considerable discrepancia entre los profesionales médicos sobre su causa, y es que algunos de ellos la consideraban una condición psicógena (Bair & Krebs, 2020). Actualmente, esta visión ha sido totalmente descartada ya que la FM se entiende como una enfermedad que implica la sensibilización del SNC y el deterioro en los mecanismos endógenos inhibitorios del dolor (Chinn et al., 2016; Galvez-Sánchez et al., 2019; Winfried Häuser et al., 2015), y en la que entran en juego toda una serie de factores genéticos, hormonales, inmunológicos y nutricionales (Chinn et al., 2016).

Sensibilización central y alteraciones en el procesamiento del dolor

El dolor funciona como un sistema de alarma que avisa al organismo de la presencia de una situación potencialmente peligrosa. A veces, el dolor pierde su función como señal de alarma, por ejemplo, en situaciones en las que el dolor persiste cuando el estímulo ha desaparecido o cuando el estímulo es inocuo. Es entonces cuando el dolor puede causar daños reales o generar modificaciones en el SNC. En consecuencia, la sensibilidad del sistema que interpreta la capacidad de ejercer dolor de los estímulos aumenta, generando una hiperactivación central que desencadena hiperalgesia, alodinia e hipersensibilidad a estímulos externos (Sarzi-Puttini et al., 2020), todos ellos, síntomas nucleares de la FM. En este sentido, se ha sugerido que la sensibilización del SNC puede ser uno de los más importantes cambios patofisiológicos involucrados en la FM implicando una alteración en los circuitos neuronales involucrados en el procesamiento sensorial y del dolor (Häuser et al., 2015). Gracias a los estudios de neuroimagen, esta hipótesis cada vez está cogiendo más fuerza debido a que se ha podido observar en pacientes con FM un incremento de la activación cerebral en áreas como la ínsula posterior o la corteza somatosensorial secundaria, las cuales están implicadas en la codificación de la intensidad de los estímulos recibidos (Sluka & Clauw, 2016).

Además, también se ha observado cómo estos pacientes presentan una mayor conectividad cerebral entre diferentes redes neuronales, entre las que se encuentran, la Red Neuronal por Defecto (en inglés “*Default Mode Network, DMN*”) y la Red Ejecutiva atencional (en inglés “*Executive Attentional Networks, EAN*”), así como entre la DMN y la corteza insular, regiones claves en el procesamiento de la evocación del dolor (Napadow et al., 2010). Desde un punto de vista neuroanatómico, estudios de neuroimagen estructural han observado una disminución de sustancia gris en áreas corticales y subcorticales involucradas en el procesamiento de estímulos nociceptivos, entre ellas, la corteza cingulada y las cortezas orbitofrontal e insular (Sarzi-Puttini et al., 2020). Finalmente, algunos trabajos también han observado un exceso de neurotransmisores excitatorios, como la sustancia P, un neuropéptido, y el glutamato en pacientes con FM, así como una disminución de serotonina y noradrenalina en las vías antinociceptivas descendentes de la médula espinal y una disminución de la unión del receptor opioide μ en áreas del cerebro que procesan el dolor, con aumento de la actividad opioide endógena basal, que favorece la hiperalgesia inducida por opioides (García Rodríguez & Abud Mendoza, 2020).

Factores genéticos

Estudios en gemelos han mostrado que los factores genéticos contribuyen casi en un 50% al riesgo de desarrollar FM (Markkula et al., 2009). Actualmente, se cree que existen alrededor de 100 genes reguladores del dolor que influyen en la sensibilización del dolor y la analgesia, y consecuentemente asociados a la aparición de FM, por ejemplo, los que codifican la información genética para los canales de sodio dependientes de voltaje, las proteínas de la vía GABAérgica, los receptores opioides μ , la catecol-O-metiltransferasa y la ciclohidrolasa GTP (Siracusa et al., 2021), entre otros.

Estrés y factores psicológicos

Diferentes estudios han observado que los pacientes con FM presentan una disfunción en el eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HPA), el cual tiene un papel clave en la respuesta de adaptación al estrés. Aunque desde el punto de vista filogenético el dolor y el estrés están estrechamente conectados, las relaciones entre los dos fenómenos han despertado el interés sólo en los últimos tiempos (Tovar Sánchez, 2005). En este sentido, se ha sugerido que mientras que el estrés agudo se sabe que produce analgesia, el estrés crónico puede tener el efecto opuesto y favorecer la aparición de dolor manifestado en diferentes condiciones médicas, entre ellas, la FM (Sluka & Clauw, 2016). Por este motivo, diferentes trabajos han hipotetizado que la exposición continuada a situaciones estresantes crónicas, por ejemplo, en forma de experiencias traumáticas desde edades muy tempranas, puede ser un factor de riesgo para el inicio de la FM (Creed, 2020).

Factores inmunológicos

La inflamación es otro factor involucrado en el desarrollo de esta condición (Siracusa et al., 2021). Concretamente, parece que los procesos inflamatorios producidos durante la neurogénesis en los tejidos periféricos, la médula espinal y el cerebro son responsables de la patofisiología de la FM, ya que la liberación de quimiocinas y las citoquinas llevan a una activación del sistema inmunológico, que se traduce en aspectos clínicos como los cambios cognitivos y la fatiga, presentes en la FM (Slade et al., 2011).

Factores nutricionales

Aunque algunas deficiencias vitamínicas se han relacionado con la presencia del dolor crónico, parece no haber conclusiones definitivas sobre qué complementos vitamínicos pueden ayudar a reducir el dolor (Chinn et al., 2016). Por un lado, se ha encontrado un déficit de vitamina D en casos de FM, la cual tiene efectos significativos en los huesos, el tejido neural y el crecimiento y la diferenciación de los músculos (Jesus et al., 2013). Por otro lado, la deficiencia en la tiamina (vitamina B₁) está relacionada con el dolor generalizado y la FM; y los niveles bajos de vitamina B₁₂ y folato están presentes en la FM y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) (Costantini et al., 2013). Por último, otras vitaminas como la A, C, E y el magnesio han sido analizadas por sus propiedades antioxidantes, pero los resultados son todavía controvertidos (Sakarya et al., 2011).

2.1.3 Factores de riesgo

Una revisión reciente realizada por Creed (2020) ha identificado diferentes factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la FM. Entre los factores de riesgo no evitables se encuentran: ser mujer adulta, padecer otras enfermedades que cursen con dolor, tener síndrome de intestino irritable, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares y/o enfermedades coronarias. Asimismo, también se contemplan como factores de riesgo padecer trastornos del sueño, ansiedad y/o depresión. En esta revisión no se encontró una asociación clara con los años de educación recibidos y el estatus socioeconómico. En referencia a los factores evitables, asociados al estilo de vida, se apuntó que tener un Índice de Masa Corporal alto ($IMC \geq 30$), ser fumador, y tener trabajos repetitivos o de alta exigencia físicas podían incrementar el riesgo de aparición de FM.

2.1.4 Características clínicas

La FM es una condición que afecta tanto al sistema musculoesquelético como al sistema inmunológico y endocrino (Siracusa et al., 2021). Sin embargo, contrariamente a otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple o la espondilitis anquilosante (Sieczkowska et al., 2021), en las cuáles se pueden observar

signos visibles como inflamación, lesiones y deformaciones físicas (Gabriel & Michaud, 2009), la FM no presenta estas características clínicas (Sarzi-Puttini et al., 2020).

Los síntomas más comunes reportados por los pacientes con FM, además del dolor generalizado, son la fatiga, las perturbaciones del sueño, la disfunción cognitiva y los síntomas afectivos (Bourke, 2015). A continuación, se describen de manera más detallada cada uno de los siguientes síntomas:

1. Dolor generalizado: El dolor, a menudo descrito como dolor neuropático, puede afectar a todo el cuerpo (Sarzi-Puttini et al., 2020) y suele presentarse en forma de quemazón, rigidez, alta sensibilidad o de manera pulsátil. Además, entre un 20% y 30% de los pacientes reportan sufrir parestesia, es decir, sensación de hormigueo en las extremidades, manos o tronco (Rehm et al., 2010). El tipo, la ubicación y la gravedad del dolor depende de una serie de factores moduladores como la actividad laboral, las comorbilidades clínicas y las variaciones de la temperatura (Bossema et al., 2013). Uno de los factores más conocidos como agravante del dolor de la FM es el estrés físico o mental (Lacasse et al., 2016).
2. Fatiga: La fatiga también puede ser física o mental, y puede variar desde el cansancio leve hasta un estado de agotamiento similar al que se puede experimentar durante enfermedades virales como la gripe (Sarzi-Puttini et al., 2020). La fatiga, junto a otros síntomas, es muy común en la FM, por lo que suele haber un solapamiento significativo con el SFC (Teodoro et al., 2018).
3. Dificultades del sueño: La baja calidad de sueño está también relacionada con otros síntomas de la FM, como la fatiga, la disfunción cognitiva y la funcionalidad social (Theadom et al., 2007). Los pacientes con FM pasan más tiempo despiertos de noche y el 90% de ellos reportan no tener sueño reparador (Sumpton & Moulin, 2008). Las personas con FM perciben que la interacción entre dolor y sueño conlleva a un círculo vicioso que implica una falta de calidad de sueño, incrementando la intensidad del dolor e interfiriendo en las habilidades de lidiar con el dolor, que a su vez desembocan en cansancio y baja calidad del sueño por la noche (Climent-Sanz et al., 2021).

4. Disfunción cognitiva: Los olvidos, la sobrecarga sensorial y la dificultad de procesamiento del pensamiento y de seguir las conversaciones son problemas frecuentes en los pacientes con FM. A menudo nombran sentir que su pensamiento “está ralentizado”. Se ha estimado que los déficits cognitivos en la FM son iguales que aquellos encontrados en controles sanos 20 años mayores (Park et al., 20001). Algunos trabajos utilizan el término “*fibrofog*” para denominar estas dificultades cognitivas, que no únicamente son reportadas de manera subjetiva por los mismos pacientes, sino que además se reflejan en las pruebas cognitivas (Bell et al., 2018).

5. Síntomas afectivos: Los problemas psicológicos, conductuales y sociales contribuyen especialmente a la patogénesis de la FM, y es por eso por lo que los síntomas afectivos como la ansiedad y la depresión están presentes en el cuadro clínico (Clauw, 2014).

El impacto que causan el conjunto de síntomas arriba descritos conlleva a una muy baja calidad de vida percibida por las personas con FM, comprometiendo su funcionamiento físico, psicológico, social y sexual (Freitas et al., 2017), y afectando a las relaciones sociales y la habilidad para cumplir con las tareas familiares y del hogar, así como con las actividades diarias. Además, también tiene un impacto significativo sobre el desempeño laboral y de respuesta a las demandas del exterior; y a menudo, la calidad de vida de los familiares y allegados de las personas con FM puede también verse afectada (Galvez-Sánchez et al., 2019).

2.1.5 Comorbilidades clínicas

La FM puede solaparse con otros diagnósticos y agravar otras enfermedades reumatológicas, influenciando el curso y pronóstico de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (Wolfe et al., 2010). Por eso, comprender la distribución de las condiciones de salud comórbidas entre los pacientes con FM puede ser de utilidad para guiar los tratamientos y abordajes, mejorar la coordinación entre profesionales clínicos de diferentes especialidades, y diseñar futuros ensayos clínicos (Clauw, 2014). Así pues,

según una reciente revisión sistemática, las comorbilidades clínicas se dividen en dos grupos (Kleykamp et al., 2021):

1. Comorbilidades psiquiátricas: Es común que las personas con diagnóstico de FM tengan por lo menos una comorbilidad psiquiátrica asociada al diagnóstico (Alciati et al., 2022). En este sentido, un cuarto de los pacientes con FM cumple criterios actuales para un Trastorno Depresivo Mayor (TDM), y más de la mitad, han recibido este diagnóstico en algún momento de su vida, encontrando una prevalencia de entre el 52% y el 63% (Løge-Hagen et al., 2019). Estos datos, son realmente alarmantes si los comparamos con las tasas de prevalencia de la población general en las que se estima que alrededor del 6% de la población mundial sufre de depresión (Malhi & Mann, 2018). Asimismo, otros trastornos psiquiátricos comórbidos en esta población han resultado ser bastante relevantes entre los estudios realizados en el campo, entre los que se encuentran trastornos del espectro bipolar (70%) (Alciati et al., 2012), los trastornos de ansiedad (15,9%) (Alciati et al., 2020) y el TEPT (45,3%) (Häuser et al., 2013).
2. Comorbilidades neurológicas, reumatológicas y gastrointestinales: La tasa de prevalencia ponderada actual y de por vida de varias comorbilidades del dolor crónico oscilan entre el 39% y el 76%, siendo las dolencias más frecuentes el dolor de cabeza tensional o migraña (56%), el síndrome del intestino irritable (44%), el dolor lumbar (39%), el síndrome de dolor miofascial (76%) y el síndrome temporomandibular (57%) (Kleykamp et al., 2021). Curiosamente, a pesar de que una de las comorbilidades de dolor crónico más prevalentes en casos de FM es el SFC, apenas existen estudios que hayan estimado la prevalencia de esta dolencia, ya que normalmente se diagnostica acompañada de la FM por el solapamiento de los síntomas entre ambos diagnósticos y sus mecanismos biológicos subyacentes (Kleykamp et al., 2021; Wessely et al., 1999). Asimismo, la revisión de Kleykamp y colaboradores (2021) encontró que las comorbilidades de dolor crónico en pacientes con FM suelen evaluarse con menor frecuencia que las psiquiátricas.

2.1.6 Tratamiento

Existen múltiples intervenciones disponibles para la FM, como el ejercicio físico, la electroterapia, la farmacoterapia, la psicoterapia, y las terapias complementarias y tratamientos alternativos (Mascarenhas et al., 2021). La evidencia científica subraya la importancia del diseño de tratamientos individualizados para cada caso de FM (Bennett, 2016), ya que las diferencias individuales son muy importantes a la hora de planear, desarrollar y priorizar las intervenciones para mejorar el dolor y prevenir el empeoramiento de los síntomas que forman parte de la FM (Sarzi-Puttini et al., 2021).

Las recomendaciones apuntan a que el tratamiento debe ser gradual, interdisciplinar (Maffei, 2020) y que debe contemplar un balance entre los riesgos y beneficios de las intervenciones para los pacientes, combinando la terapia no farmacológica (siempre de primera elección) con la farmacológica en función de la intensidad del dolor y los síntomas asociados, sobre todo mediante una toma de decisiones compartida entre los profesionales y el paciente en cuestión (Macfarlane et al., 2017). Todo abordaje que se utilice para el manejo de la FM debe focalizarse en mejorar o mantener la funcionalidad, mejorar la calidad de vida y manejar los síntomas (Bair & Krebs, 2020). A continuación, se describen brevemente cada uno de los tratamientos actuales más indicados:

Psicoterapia

Estudios recientes demuestran que la imaginación guiada y las Terapias Cognitivo Conductuales (TCCs) -que incluyen la Terapia Cognitivo Conductual (TCC), la Terapia Cognitiva basada en Mindfulness (TCBM), y la Terapia de Aceptación y Compromiso (TAC) (Haugmark et al., 2019)- son las modalidades terapéuticas más utilizadas en los abordajes de la FM (Gomez-De-Regil & Estrella-Castillo, 2020), y que más ayudan a reducir los síntomas de dolor, el estado de ánimo negativo y la discapacidad en comparación con las intervenciones del grupo control (Haugmark et al., 2019). Asimismo, la terapia de Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares (del inglés “*Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR*”) también ha mostrado ser una opción efectiva para el tratamiento del dolor crónico, ya que diferentes ensayos clínicos han mostrado evidencias preliminares de su efectividad, aunque hasta el

momento no ha sido incluida en ninguna guía para el tratamiento de dolor (Matthijssen et al., 2020).

Farmacoterapia

Los ensayos clínicos publicados hasta la fecha no han llegado a un consenso sobre los beneficios de las terapias farmacológicas específicas para tratar la FM. Por este motivo, los tratamientos hasta ahora propuestos únicamente tienen el objetivo de paliar los síntomas (Maffei, 2020), y en ningún caso, deben ser una opción utilizada de manera aislada o únicamente como primera opción de tratamiento (Di Franco et al., 2010), a pesar de que en muchas ocasiones suele ser el único abordaje que se realiza con estas pacientes. A pesar de ello, los resultados de un metaanálisis publicado en 2020 que evaluó la eficacia de las diferentes intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la FM señalaron que los antidepresivos son los únicos fármacos que han mostrado resultados a corto y medio plazo en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con FM (Mascarenhas et al., 2021).

Otros tratamientos

Además de los tratamientos arriba descritos, existen otras intervenciones que han sido investigadas y resultan terapéuticas para la FM:

1. Educación: Los expertos creen unánimemente en lo importante que es entender la FM para su manejo antes de recibir cualquier tipo de medicación prescrita. Es importante hacer énfasis en que la FM es una condición patofisiológica real y legitimar el sufrimiento del paciente, dejando claro que a pesar de ser un síndrome inhabilitante no es progresivo (Macfarlane et al., 2017). Además, una parte importante de la psicoeducación debe estar centrada en la higiene básica del sueño, para paliar las dificultades originadas por la falta de sueño reparador que padecen las personas con FM (Bourke et al., 2015).
2. Ejercicio físico: Se ha hecho un énfasis especial en la gran eficacia del ejercicio físico (el ejercicio aeróbico, los estiramientos y el entrenamiento de resistencia)

en términos de alivio del dolor, y para la función física y el bienestar (Chinn et al., 2016; Macfarlane et al., 2017). Una revisión reciente ha concluido que el ejercicio combinado es la manera más efectiva de reducir los síntomas de depresión en la FM, consistiendo en 2 o 3 sesiones de 30-45 minutos cada una con intensidad de la actividad física entre suave y moderada (Sosa-Reina et al., 2017).

3. Otros tratamientos complementarios y medicina alternativa: Se incluyen terapias centradas en el cuerpo y mente, más conocidas como terapia meditativa en movimiento, masaje, acupuntura, biofeedback, quiropraxia, hidroterapia, hipnoterapia, mindfulness basado en la reducción del estrés, imaginación guiada, terapia multicomponente y homeopatía. Las conclusiones de La Liga Europea contra el Reumatismo (en inglés “*European League Against Rheumatism, EULAR*”) dan una baja recomendación para la terapia meditativa en movimiento y el mindfulness basado en la reducción del estrés; y bajo ningún concepto recomiendan la quiropraxia por motivos de seguridad para los pacientes (Macfarlane et al., 2017).

4. Estimulación Cerebral No Invasiva (ECNI): Las técnicas de ECNI (del inglés “*Non Invasive Brain Stimulation, NIBS*”) utilizan corrientes eléctricas y/o magnéticas que se aplican a través del cráneo para inducir cambios en la excitabilidad del córtex cerebral subyacente de una manera no invasiva, y consecuentemente, inducir cambios neuroplásticos potenciales de larga duración (Hara et al., 2021). Estas técnicas han mostrado potencial para mejorar el dolor crónico, ya que pueden interferir en la actividad neuronal cerebral para regular las redes neuronales relacionadas con el manejo del dolor (Xiong et al., 2022). Cada vez más son los estudios que tratan de investigar el uso clínico de este tipo de técnicas en pacientes que presentan diferentes condiciones médicas que cursan con dolor, como las migrañas (Stilling et al., 2019) y la FM (Lloyd et al., 2020). La Estimulación transcraneal con Corriente Directa (EtCD) representa una prometedora opción de intervención, por su capacidad de modular la excitabilidad neuronal de una manera segura, no invasiva e indolora (Bikson et al., 2016). Existe creciente evidencia de que la EtCD, como tratamiento coadyuvante a otras intervenciones psicoterapéuticas y farmacológicas, puede ser útil en el tratamiento de la FM y el dolor crónico en términos de inducción del alivio del dolor y para mejorar la calidad de vida (Brighina et al., 2019). En relación con esto último, una

revisión reciente ha mostrado que la combinación de EtCD con terapias cognitivas, como la terapia de control cognitivo, incrementa los beneficios en el tratamiento para la depresión (Sathappan et al., 2019).

2.2 TRAUMA PSICOLÓGICO

2.2.1 Definición y tipos de trauma

Antes de hablar de los trastornos relacionados con traumas y factores de estrés, es de suma importancia entender primero el concepto del trauma psicológico. Las primeras definiciones del trauma psicológico, y que siguen vigentes actualmente, se le atribuyen al neurólogo francés Pierre Janet, quien publicó en francés *“L'Automatisme Psychologique”* (1889), una obra en la que sintetizó la importancia del trauma en la aparición de la psicopatología y que definió de la siguiente manera: *“El trauma psicológico es el resultado de la exposición a un acontecimiento estresante inevitable que sobrepasa los mecanismos de afrontamiento de la persona. Cuando las personas se sienten demasiado sobrepasadas por sus emociones, los recuerdos no pueden transformarse en experiencias narrativas neutras. El terror se convierte en una fobia al recuerdo que impide la integración (síntesis) del acontecimiento traumático y fragmenta los recuerdos traumáticos apartándolos de la consciencia ordinaria, dejándolos organizados en percepciones visuales, preocupaciones somáticas y reactuaciones conductuales”*. Asimismo, Janet fue el primero en identificar la disociación, es decir, el fenómeno por el cual la mente de una persona se desconecta de la realidad que está viviendo, como el mecanismo psicológico más importante involucrado en la génesis de una amplia variedad de síntomas postraumáticos (van der Kolk et al., 1989).

Uno de los aspectos más importantes de la definición de Janet es que recoge de una manera excelente los elementos claves para que una situación se convierta en traumática. En primer lugar, es que el acontecimiento que experimenta la persona es inevitable, es decir, no ha tenido manera posible de escapar o eludirlo, ya sea porque ha sido inesperado, impuesto o porque no disponía de capacidades o habilidades suficientes para detenerlo. El segundo aspecto clave que vemos en la definición es que el suceso sobrepasa los mecanismos de afrontamiento de la persona, es decir, la persona no ha podido utilizar ningún recurso interno o externo para impedir o detener la situación por lo que se superan los niveles óptimos de resistencia al estrés rompiéndose el equilibrio interno. Como consecuencia, desde un punto de vista neurobiológico se activa el sistema HPA para dar respuesta a la demanda favoreciendo la liberación de una gran cantidad de hormonas del estrés que promueven que ciertas estructuras cerebrales, entre ellas el hipocampo, no funcionen correctamente impidiendo que la experiencia vivida pueda procesarse e

integrarse en los sistemas de memoria. De esta manera, el recuerdo de la situación vivida no puede transformarse en una experiencia narrativa neutra, es más, en la mayoría de las ocasiones los componentes emocionales, somáticos, sensoriales y cognitivos que integran la experiencia se disocian entre sí quedando fragmentados en recuerdos separados con autonomía propia.

Es importante destacar que al hablar de trauma psicológico hemos de tener presente que cada persona es única, es decir, lo que puede resultar traumático para una persona puede no serlo para otra. Con lo cual, la evolución de este proceso en cada caso dependerá de muchos factores entre los que podemos destacar la predisposición genética de cada individuo, la situación concreta en la que se produjo el evento, la edad de la víctima en el momento del suceso, la historia previa de traumas sufridos y el apoyo familiar y social recibido.

Según algunos estudios, se ha estimado que entre el 70 y 90% de los adultos experimentarán en algún momento de su vida al menos un evento traumático, y alrededor de un 30% una cantidad igual o superior a tres eventos (Kessler et al., 2017). Asimismo, se han constatado diferencias entre el tipo de eventos traumáticos a los que son expuestos los hombres y las mujeres (Christiansen & Elklit, 2008), siendo los traumas relacionados con la guerra más frecuentes en los varones; y los traumas intrapersonales, como el abuso físico y sexual, en las mujeres (Freedy et al., 2010). Además, las mujeres tienen más probabilidad de sufrir revictimización o de exponerse a múltiples formas de violencia en comparación con los hombres (Yehuda et al., 2015).

La exposición a un trauma puede suceder a lo largo de todo el transcurso de la vida de una persona (Teicher et al., 2021), a veces de manera única y aislada (denominado trauma tipo I o trauma simple) o mantenida y acumulada en el tiempo (denominado trauma tipo II o trauma complejo) (Herman, 1992; Terr, 1991). Cuando la exposición al trauma es repetida, es común que comience durante las primeras etapas vitales (infancia y adolescencia) provocando que las consecuencias somáticas y psicopatológicas a largo plazo sean más severas debido al impacto de la desregulación del eje HPA sobre el SNC que se encuentra en momentos críticos del desarrollo (Teicher et al., 2021). En este sentido, las Experiencias Adversas Infantiles (EAIs), concepto utilizado para definir los eventos traumáticos que suceden durante la infancia, comprenden diferentes formas de abuso físico (golpes y violencia física), abuso emocional (agresiones verbales e insultos),

abuso sexual (tocamientos y violaciones), negligencia física (falta de higiene y cuidados), negligencia emocional (no atender las necesidades emocionales del menor), acoso escolar o disfunción en el hogar (Hughes et al., 2017).

Uno de los trabajos científicos más importantes publicados hasta el momento es el que llevaron a cabo Felitti y colaboradores (1998), en el que examinaron la relación entre el número de EAIs reportados por más de 17.000 individuos de los Estados Unidos y su salud en la edad adulta. Más de la mitad de los evaluados reportaron haber vivido al menos un evento traumático, y un cuarto de ellos dos o más. Las personas que habían sido expuestas a cuatro o más categorías de EAIs tenían un riesgo de entre 4 y 12 veces más que las personas que no habían sido expuestas a EAIs de desarrollar alcoholismo, abuso de drogas, depresión e intentos de suicidio. El número de categorías de los EAIs mostró una relación gradual con la presencia de enfermedades en la edad adulta, incluyendo cardiopatías isquémicas, cáncer, enfermedades pulmonares crónicas, fracturas esqueléticas y enfermedades hepáticas. Los resultados mostraron que cuantos más tipos de EAI reportaron los participantes, mayor era el riesgo de que tuvieran conductas autolesivas en la edad adulta, y de padecer enfermedades infecciosas y no contagiosas, entre ellas, enfermedades de dolor crónico.

Así pues, el trauma psicológico y sus consecuencias han sido ampliamente estudiadas por la comunidad científica, argumentando que a pesar de que la exposición a experiencias traumáticas es común (Kessler et al., 2017), solo una parte de los individuos expuestos a este tipo de experiencias acaban desarrollando un diagnóstico de TEPT (Kessler et al., 1995). Por último, comentar que, a pesar de que no se cumplan los criterios diagnósticos para el diagnóstico de TEPT, los síntomas asociados al trauma psicológico pueden causar un gran sufrimiento emocional a la persona e interferir de manera significativa en su funcionamiento diario (Nievergelt et al., 2019; Tahan et al., 2021).

2.2.2 Trastorno por Estrés Postraumático

Inicialmente, la sintomatología observada en los soldados de guerra fue lo que dio la clave para poner atención en las implicaciones clínicas del trauma como corriente psicopatológica, cuando la conceptualización del conjunto de síntomas todavía se consideraba dentro del término psicoanalítico de la neurosis y las únicas personas que recibían el diagnóstico eran soldados (Carvajal, 2018). No fue hasta la primera edición del DSM (APA, 1952) cuando se incluyó el diagnóstico de Reacción Grave de Estrés, en la que la cuestión central era la respuesta de miedo a un estresor extremo de una persona con funcionamiento normal. Sin embargo, esta categoría diagnóstica desapareció en el DSM-II (APA, 1968). A raíz de los evidentes problemas de salud mental con los que regresaban los soldados de Vietnam, el DSM-III (APA, 1980) incluyó el TEPT dentro de sus categorías diagnósticas, refiriéndose al conjunto de síntomas psicológicos y corporales que aparecían tras la exposición a un evento ambiental traumático, impredecible, y con riesgo para la vida (van der Kolk, 2015). Desde entonces, nuestro conocimiento sobre el TEPT ha crecido significativamente (Bryant, 2019), mientras su definición ha ido evolucionando y adaptándose hasta las clasificaciones actuales que encontramos en el DSM-5 (APA, 2013) (ver Tabla 4) y en la CIE-11 (OMS, 2018) (ver Tabla 5).

Tabla 4: Criterios diagnósticos para el Trastorno de Estrés Postraumático según el DSM-5 (APA, 2013).

| |
|---|
| <p>A. Exposición a la muerte, lesión grave o violencia sexual, ya sea real o amenaza, en una (o más) de las formas siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Experiencia directa del suceso(s) traumático(s). 2. Presencia directa del suceso(s) ocurrido a otros. 3. Conocimiento de que el suceso(s) traumático(s) ha ocurrido a un familiar próximo o a un amigo íntimo. En los casos de amenaza o realidad de muerte de un familiar o amigo, el suceso(s) ha de haber sido violento o accidental. 4. Exposición repetida o extrema a detalles repulsivos del suceso(s) traumático(s) (p. ej., socorristas que recogen restos humanos; policías repetidamente expuestos a detalles del maltrato infantil). <p>Nota: El Criterio A4 no se aplica a la exposición a través de medios electrónicos, televisión, películas o fotografías, a menos que esta exposición esté relacionada con el trabajo.</p> |
| <p>B. Presencia de uno (o más) de los síntomas de intrusión siguientes asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza después del suceso(s) traumático(s):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recuerdos angustiosos recurrentes, involuntarios e intrusivos del suceso(s) traumático(s). 2. Sueños angustiosos recurrentes en los que el contenido y/o el afecto del sueño está relacionado con el suceso(s) traumático(s). 3. Reacciones disociativas (p. ej., escenas retrospectivas) en las que el sujeto siente o actúa como si se repitiera el suceso(s) traumático(s). (Estas reacciones se pueden producir de forma continua, y la expresión más extrema es una pérdida completa de conciencia del entorno presente.) 4. Malestar psicológico intenso o prolongado al exponerse a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s). 5. Reacciones fisiológicas intensas a factores internos o externos que simbolizan o se parecen a un aspecto del suceso(s) traumático(s). |
| <p>C. Evitación persistente de estímulos asociados al suceso(s) traumático(s), que comienza tras el suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por una o las dos características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evitación o esfuerzos para evitar recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s). 2. Evitación o esfuerzos para evitar recordatorios externos (personas, lugares, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despiertan recuerdos, pensamientos o sentimientos angustiosos acerca o estrechamente asociados al suceso(s) traumático(s). |
| <p>D. Alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo asociadas al suceso(s) traumático(s), que comienzan o empeoran después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incapacidad de recordar un aspecto importante del suceso(s) traumático(s) (debido típicamente a amnesia disociativa y no a otros factores como una lesión cerebral, alcohol o drogas). 2. Creencias o expectativas negativas persistentes y exageradas sobre uno mismo, los demás o el mundo (p. ej., “Estoy mal,” “No puedo confiar en nadie,” “El mundo es muy peligroso,” “Tengo los nervios destrozados”). 3. Percepción distorsionada persistente de la causa o las consecuencias del suceso(s) traumático(s) que hace que el individuo se acuse a sí mismo o a los demás. 4. Estado emocional negativo persistente (p. ej., miedo, terror, enfado, culpa o vergüenza). 5. Disminución importante del interés o la participación en actividades significativas. 6. Sentimiento de desapego o extrañamiento de los demás. 7. Incapacidad persistente de experimentar emociones positivas (p. ej., felicidad, satisfacción o sentimientos amorosos). |
| <p>E. Alteración importante de la alerta y reactividad asociada al suceso(s) traumático(s), que comienza o empeora después del suceso(s) traumático(s), como se pone de manifiesto por dos (o más) de las características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comportamiento irritable y arrebatos de furia (con poca o ninguna provocación) que se expresan típicamente como agresión verbal o física contra personas u objetos. 2. Comportamiento imprudente o autodestructivo. 3. Hipervigilancia. 4. Respuesta de sobresalto exagerada. 5. Problemas de concentración. 6. Alteración del sueño (p. ej., dificultad para conciliar o continuar el sueño, o sueño inquieto). |

| |
|---|
| F. La duración de la alteración (Criterios B, C, D y E) es superior a un mes. |
| G. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. |
| H. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., medicamento, alcohol) o a otra afección médica. |
| Se debe especificar si existen síntomas disociativos: Los síntomas cumplen los criterios para el trastorno de estrés postraumático y, además, en respuesta al factor de estrés, el individuo experimenta síntomas persistentes o recurrentes de una de las características siguientes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Despersonalización: Experiencia persistente o recurrente de un sentimiento de desapego y como si uno mismo fuera un observador externo del propio proceso mental o corporal (p. ej., como si se soñara; sentido de irrealidad de uno mismo o del propio cuerpo, o de que el tiempo pasa despacio). 2. Desrealización: Experiencia persistente o recurrente de irrealidad del entorno (p. ej., el mundo alrededor del individuo se experimenta como irreal, como en un sueño, distante o distorsionado). <p>Nota: Para utilizar este subtipo, los síntomas disociativos no se han de poder atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., desvanecimiento, comportamiento durante la intoxicación alcohólica) u otra afección médica (p. ej., epilepsia parcial compleja).</p> <p>También puede ocurrir que la aparición del trastorno sea retardada por ende se debe especificar en el diagnóstico: con expresión retardada: Si la totalidad de los criterios diagnósticos no se cumplen hasta al menos seis meses después del acontecimiento (aunque el inicio y la expresión de algunos síntomas puedan ser inmediatos).</p> |

Tabla 5: Criterios diagnósticos para el Trastorno por Estrés Postraumático según la CIE-11 (OMS, 2018).

| |
|--|
| 6B40 Trastorno de estrés postraumático |
| Entidad padre: Trastornos específicamente asociados con el estrés |
| Descripción El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno que puede desarrollarse después de la exposición a un evento o serie de eventos extremadamente amenazantes u horribles. Se caracteriza por todo lo siguiente: 1) volver a experimentar el evento o eventos traumáticos en el presente en forma de vívidos recuerdos intrusivos, flashbacks o pesadillas. La reexperimentación puede ocurrir a través de una o múltiples modalidades sensoriales y típicamente va acompañada de emociones fuertes o abrumadoras, particularmente miedo u horror, y fuertes sensaciones físicas; 2) evitar pensamientos y recuerdos del evento o eventos, o evitar actividades, situaciones o personas que recuerden el evento(s); y 3) percepciones persistentes de una amenaza actual acentuada, por ejemplo, como lo indica la hipervigilancia o una reacción de sobresalto aumentada ante estímulos como ruidos inesperados. Los síntomas persisten durante al menos varias semanas y causan un deterioro significativo en el funcionamiento personal, familiar, social, educativo, ocupacional u otras áreas importantes. |
| Inclusiones Neurosis traumática |
| Exclusiones <ul style="list-style-type: none"> ● Reacción al estrés agudo (QE84) ● Trastorno de estrés postraumático complejo (6B41) |

Es evidente que la conceptualización en ambos manuales nosológicos difiere considerablemente (Bruckmann et al., 2020), lo que conlleva que el TEPT sea todo un desafío a nivel clínico (Bryant, 2019). Mientras que la definición del DSM-5 trata de

abarcando una amplia gama de presentaciones relacionadas con el trauma, la CIE-11 (OMS, 2018) adopta un enfoque mucho más restringido centrado sobre todo en los aspectos del diagnóstico relacionados con el miedo (Brewin et al., 2017). Además, la CIE-11 separa las categorías de TEPT y TEPT complejo (TEPT-C) (ver apartado 2.2.3), a diferencia del DSM-5 que propone una única categoría diagnóstica. Más aún, en el caso del TEPT según el DSM-5, se le puede añadir el criterio de expresión retardada cuando aparece como mínimo 6 meses después de la exposición al trauma, diagnóstico que suelen cumplir aproximadamente el 25% de las personas que han desarrollado TEPT (Andrews et al., 2007).

Las diferencias mencionadas entre ambos manuales conllevan a que el TEPT pueda diagnosticarse más o menos en función de la clasificación utilizada. Según algunos trabajos, la situación resulta problemática ya que utilizar los criterios del DSM-5 puede conllevar a diagnosticar TEPT más frecuentemente que cuando se hace uso de los criterios de la CIE-11 (Stein et al., 2014).

Estudios epidemiológicos han reportado que la prevalencia mundial del TEPT es de 3.9% (Koenen et al., 2017). En este sentido, se ha visto que, aunque los hombres suelen exponerse a más experiencias traumáticas las mujeres tienen un riesgo mayor a desarrollar un TEPT en comparación con los hombres (Kessler et al., 1995; Tahan et al., 2021).

Según la literatura, el TEPT es un diagnóstico que suele aparecer junto a otras condiciones clínicas, ya sean mentales o físicas (Brady et al., 2000). En cuanto a los trastornos mentales la gran mayoría de las personas con TEPT cumplen criterios para al menos un diagnóstico psiquiátrico, y un porcentaje significativo para 3 o más (Barbano et al., 2019). Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes son el TDM (Flory & Yehuda, 2015), los trastornos de ansiedad -en concreto, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno de pánico y la fobia social- (Brady et al., 2000), el trastorno bipolar (TB) (Cerimele et al., 2017), los trastornos psicóticos (Compean & Hamner, 2019), los trastornos de la conducta alimentaria (Rijkers et al., 2019), el trastorno límite de la personalidad (Ford & Courtois, 2021) y el trastorno por uso de sustancias (Simpson et al., 2021). En este sentido los resultados de un metaanálisis en paraguas (del inglés “*Umbrella Meta-analysis*”) publicado recientemente por nuestro equipo de investigación han mostrado que el trauma psicológico puede considerarse un factor de riesgo transdiagnóstico en el caso de las condiciones psiquiátricas (Hogg et al., 2022).

En cuanto a las enfermedades físicas se ha visto una elevada comorbilidad entre el TEPT y el dolor crónico, especialmente la FM (Häuser et al., 2013), así como con otras alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, dermatológicas, locomotoras, pulmonares y metabólicas (Britvić et al., 2015; Polimanti et al., 2022).

2.2.3 Trastorno por Estrés Postraumático Complejo

El trauma complejo se define como la exposición múltiple o prolongada a eventos traumáticos, típicamente de naturaleza interpersonal, y de los que es difícil o imposible escapar. A parte de los casos de abuso infantil, la exposición al trauma complejo es común entre las personas que son víctimas de conflictos y violencia en las relaciones íntimas, violaciones, y en los supervivientes de traumas severos como la tortura y el exilio (Karatzias et al., 2019; Kessler et al., 2017; Song et al., 2018).

Como se ha comentado en el apartado anterior, el TEPT-C como diagnóstico únicamente se contempla en la CIE-11 (OMS, 2018), y para recibirlo es necesario cumplir con los criterios diagnósticos del TEPT, además de presentar perturbaciones de la identidad (por ejemplo, autoconcepto negativo), desregulación emocional (por ejemplo, reactividad emocional o estallidos de violencia), y dificultades persistentes en las relaciones con los demás (Reed et al., 2019) (ver Tabla 6).

Tabla 6: Criterios diagnósticos para el Trastorno de Estrés Postraumático Complejo según la CIE-11 (OMS, 2018).

| |
|---|
| <p>6B41 Trastorno de estrés postraumático complejo Entidad padre: Trastornos específicamente asociados con el estrés</p> |
| <p>Descripción El trastorno de estrés postraumático complejo (TEPT complejo) es un trastorno que puede desarrollarse después de la exposición a un evento o una serie de eventos de naturaleza extremadamente amenazadora u horrible, eventos frecuentemente prolongados o repetitivos de los que resulta difícil o imposible escapar (por ejemplo, tortura, esclavitud, campañas de genocidio, violencia doméstica prolongada, abuso sexual o físico repetido en la infancia). Se cumplen todos los criterios de diagnóstico del trastorno de estrés postraumático. Además, el TEPT complejo se caracteriza por la gravedad y la persistencia de: 1) los problemas en la regulación del afecto; 2) las creencias respecto de sentirse uno mismo disminuido, derrotado o sin valor, así como sentimientos de vergüenza, culpa o fracaso relacionados con el evento traumático; y 3) las dificultades para mantener relaciones y sentirse cerca de los demás. Estos síntomas causan un deterioro significativo en la esfera personal, familiar, social, educativa, ocupacional u otras áreas importantes del funcionamiento.</p> |
| <p>Exclusiones Trastorno de estrés postraumático (6B40)</p> |

Actualmente, se estima que las tasas de TEPT-C en la población general se encuentran entre el 1 y 8%, sin embargo, un estudio reciente ha mostrado que el TEPT-C es más frecuente que el TEPT en personas con diagnósticos psiquiátricos (Lewis et al., 2022), pudiéndose encontrar hasta en el 50% de los pacientes (Maercker et al., 2022). Por lo tanto, teniendo en cuenta que el TEPT puede considerarse un factor de riesgo transdiagnóstico para los trastornos mentales (Hogg et al., 2022), así como la alta prevalencia tanto de TEPT como de TEPT-C en esta población, es de gran importancia incluir dentro del tratamiento multidisciplinar la evaluación, el diagnóstico y el tratamiento del TEPT en este tipo de pacientes.

2.3 FIBROMIALGIA Y TRAUMA

En la última década cada vez han sido más los trabajos que han observado una relación entre el trauma y la FM (Afari et al., 2014; Kaleycheva et al., 2021; Yavne et al., 2018). Según los datos de algunos estudios, la prevalencia de TEPT en pacientes con FM se estima alrededor del 45% (Häuser et al., 2013), unas cifras que se sitúan muy por encima de la prevalencia de TEPT en la población general, la cual se encuentra entre el 1,3 y 12% (Kok et al., 2015).

La más reciente revisión sistemática y metanálisis desarrollada en la materia por Kaleycheva y colaboradores (2021) que incluyó estudios de caso-control y tuvo en cuenta los datos de 20 ensayos científicos reforzó la asociación significativa entre el diagnóstico de la FM y la exposición a diferentes formas de estrés psicosocial a lo largo de la vida. En concreto, estos autores observaron que el abuso en general y el abuso físico son los factores que más se relacionan con la FM. Además, el abuso sexual y emocional, otros estresores vitales, y el trauma médico fueron también respectivamente asociados a esta enfermedad. En este sentido, diferentes trabajos también han observado que las tasas de abuso sexual y negligencia física son más altas en pacientes con el diagnóstico primario de FM que en pacientes con el diagnóstico secundario, y además se han asociado niveles altos de trauma infantil con la severidad de la FM (Kızılkurt et al., 2021; Mansiz-Kaplan et al., 2020).

Siguiendo en la misma línea y apoyando los resultados anteriores otra revisión reciente ha recogido los tipos de eventos traumáticos que están más relacionados con el diagnóstico de la FM encontrando que los accidentes de tráfico, el trauma físico, ser testigo de un evento traumático, el abuso en la edad adulta, y el abuso infantil en todas sus formas (física, sexual y emocional) son los más prevalentes en esta población (Nicolson, 2022).

Interesantemente, otro estudio reciente llevado a cabo utilizando un modelo de “*machine learning*” (una forma de Inteligencia Artificial que se centra en el uso de datos y algoritmos para imitar la forma en la que aprenden los humanos) ha demostrado que el maltrato infantil predice el desarrollo de diagnósticos reumáticos y musculoesqueléticos (Vera Cruz et al., 2022), confirmando nuevamente la relación existente entre la presencia de trauma psicológico, principalmente en los primeros años de vida, y la manifestación de dolor físico en diferentes variantes en la edad adulta.

En cuanto al género, como se ha comentado en apartados anteriores, la FM es una enfermedad que afecta más a las mujeres que a los hombres, por lo que la mayoría de estudios incluyen exclusivamente o mayoritariamente pacientes de sexo femenino en los estudios. En este sentido diferentes trabajos han demostrado a lo largo de los años que las mujeres diagnosticadas de FM puntúan más alto en los valores del Cuestionario de Trauma Infantil (“*Childhood Trauma Questionnaire, CTQ*”) (Bernstein et al., 1994; adaptación española de Hernandez et al., 2013) en comparación con los controles sanos (Gündüz et al., 2018; Karagüzel et al., 2018; Romeo et al., 2021) y con otras condiciones médicas como migrañas (Bayram & Erol, 2014), artritis reumatoide (De Roa et al., 2018) o síndrome miofascial (Gündüz et al., 2018).

Todos estos datos indican que el trauma infantil puede ser considerado un factor de riesgo para el desarrollo de dolor físico sin explicación médica (Borsini et al., 2014; Walker et al., 1997), incluyendo pacientes con FM.

2.4 FIBROMIALGIA, TRAUMA Y EMDR

Los tratamientos farmacológicos no han demostrado ser más eficaces que la psicoterapia para el tratamiento del TEPT, por lo que la psicoterapia se considera el tratamiento de primera elección para esta condición clínica (Yehuda et al., 2015). Los resultados de una revisión sistemática y metanálisis publicado en el 2020 (Coventry et al., 2020) han sugerido que, de manera general, las intervenciones psicológicas son efectivas para el tratamiento de los síntomas del TEPT y la mejora de la calidad de sueño de la población con historia traumática compleja. Actualmente, los abordajes psicoterapéuticos con más evidencia científica para el tratamiento del TEPT son la TCC focalizada en el Trauma y la terapia EMDR (Yehuda et al., 2015).

Como se ha mencionado previamente en el apartado 2.1.6, EMDR es un abordaje terapéutico integrador desarrollado por Francine Shapiro en la década de los 80 (Shapiro, 1989), reconocida por la OMS como terapia de primera elección para el tratamiento del TEPT (OMS, 2013) tanto en adultos (Chen et al., 2015; Chen et al., 2014; Cusack et al., 2016; Davidson & Parker, 2001; Seidler & Wagner, 2006) como en niños y adolescentes (Moreno-Alcázar et al., 2017; Rodenburg et al., 2009). Adicionalmente, EMDR ha mostrado su aplicabilidad clínica en el tratamiento de otras condiciones, como las adicciones (Pilz et al., 2017), la depresión (Wood et al., 2018), la ansiedad (Bandelow et al., 2015) y el dolor crónico (Grant & Threlfo, 2002; Tesarz et al., 2019).

EMDR es un abordaje principalmente diseñado para aliviar el malestar asociado a recuerdos traumáticos y eventos vitales negativos. Su función es acceder a dichos recuerdos dolorosos y mientras el paciente se encuentra en un estado de atención dual se le aplica la estimulación bilateral -en forma visual, táctil, o auditiva- para promover el procesamiento adaptativo de las experiencias traumáticas (Hase, 2021). Actualmente, además del protocolo estándar, EMDR cuenta con diferentes protocolos específicos para abordar diferentes patologías, entre ellas el dolor crónico (de Roos & Veenstra, 2006; Grant & Threlfo, 2002) y uno para la FM (Konuk et al., 2018), que tienen especificidades en comparación con el protocolo estándar (ver detalles del protocolo estándar en el apartado 6. Resultados, Estudio 2, *Interventions*) y que se describen a continuación.

Tras la fase de recogida de la historia, además de dar una explicación detallada del funcionamiento de la terapia EMDR, se explica el dolor en términos del modelo teórico

de EMDR, llamado Procesamiento Adaptativo de la Información (PAI) (Hase et al., 2017). Uno de los principios clave del modelo PAI postula que los recuerdos almacenados de forma disfuncional y no procesados en su totalidad son la causa de una serie de trastornos mentales, entre los que se incluyen el TEPT, los trastornos afectivos, el dolor crónico, las adicciones y otros trastornos. Según este modelo, el dolor a largo plazo puede desencadenar cambios en el SNC, que a su vez pueden mantener la presencia del dolor. Gracias a la estimulación bilateral empleada en la fase de procesamiento, la intensidad del dolor puede variar, y puede traer consigo recuerdos, cogniciones, imágenes y sensaciones corporales asociadas al dolor. A continuación, se chequea el dolor del paciente al inicio de cada sesión y se aborda de manera prioritaria para permitir el avance en el procesamiento de los recuerdos traumáticos escogidos (también llamados recuerdos diana). Cuando la diana de procesamiento es el dolor actual, se le pide al paciente que describa el dolor y la vivencia del mismo de la manera más exacta posible, haciendo uso de recursos como el dibujo o la metáfora de la observación externa del dolor, y el terapeuta ayudará al paciente a considerarlo una entidad a la que poder referirse y poder verbalizar su actitud y relación con el mismo.

Hasta ahora, han sido ocho los diferentes estudios controlados aleatorizados que han estudiado los efectos de EMDR en diferentes condiciones que cursan con dolor (Matthijssen et al., 2020): dolor crónico (Arias-Suárez et al., 2020; Estergard, 2008), dolor de cabeza por migraña (Marcus, 2008), dolor de espalda crónico (Gerhardt et al., 2016), dolor por artritis reumatoide (Nia et al., 2018), dolor agudo tras cirugía abdominal (Maroufi et al., 2016), dolor por miembro fantasma (Rostaminejad et al., 2017), y dolor por FM o dolor crónico difuso (Brennstuhl et al., 2016). Estos estudios han mostrado que EMDR reduce significativamente los niveles de dolor en comparación con el grupo de terapia habitual (Arias-Suárez et al., 2020; Gerhardt et al., 2016; Maroufi et al., 2016; Nia et al., 2018; Rostaminejad et al., 2017) y en comparación con otras opciones de tratamiento, como el tratamiento farmacológico estándar (Marcus, 2008), la imaginación guiada (Nia et al., 2018) y la terapia ecléctica (Brennstuhl et al., 2016).

3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

Estudio I

Teniendo en cuenta lo expuesto en el apartado de introducción, no existen muchos trabajos científicos que analicen de forma retrospectiva el trauma infantil per se; el trauma acumulativo a lo largo de la vida; las características del evento traumático en cuestión y los síntomas asociados al trauma, como la disociación cognitiva y somatoforme; y las variables clínicas asociadas a la FM previamente descritas: ansiedad, depresión, insomnio y calidad de vida.

A pesar de que diversos estudios subrayan la relación entre el trauma infantil y la FM (Häuser et al., 2015; Kaleycheva et al., 2021; Romeo et al., 2021; Tan et al., 2019; White et al., 2000; Yavne et al., 2018), pocos estudios han recogido en detalle la cronología de los eventos traumáticos a los que los participantes se exponen a lo largo de su vida, desde la infancia hasta la edad adulta, así como la información sobre si estos eventos ocurrieron antes o después del debut del dolor asociado a la FM.

Asimismo, muchos estudios se han focalizado en estudiar la correlación entre el dolor y el trauma (Kaleycheva et al., 2021; Yavne et al., 2018); aun así, hay una falta de estudios sobre las posibles variables que explican la relación entre el trauma infantil, el dolor, y la presencia de las comorbilidades psiquiátricas, que son altamente prevalentes en esta población, y que afectan a la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes.

Por este motivo, el primer trabajo de la presente tesis pretende dar respuesta a todas estas preguntas y aportar nuevos datos que nos ayuden a comprender de una mejor manera la relación entre el trauma psicológico y la FM.

Estudio II

Tomando como referencia los datos existentes sobre la eficacia de la terapia EMDR para el tratamiento del dolor crónico (Arias-Suárez et al., 2020; Gerhardt et al., 2016; Marcus, 2008; Maroufi et al., 2016; Nia et al., 2018) y la FM (Brennstuhl et al., 2016), y los resultados prometedores relacionados con las técnicas de ECNI -en especial la Estimulación transcraneal con Corriente Multifocal (EtCM) (Lloyd et al., 2020)- para el tratamiento del dolor y de los síntomas afectivos asociados a la FM (Brighina et al., 2019), se plantea una interesante y novedosa línea de investigación en relación al abordaje

terapéutico de la FM con una combinación de una terapia psicológica focalizada en el trauma (EMDR) y una técnica neurofisiológica (EtCM) (Bikson et al., 2016) focalizada en modificar la excitabilidad neuronal de determinadas regiones cerebrales. Teniendo en cuenta los resultados de estudios de neuroimagen que han mostrado que EMDR provoca cambios estructurales en la Corteza Prefrontal (CPF) (región cerebral que tiene un papel crucial en la regulación emocional y que se muestra alterada en pacientes con TEPT) generando un aumento de la densidad de la sustancia gris (Boukezzi et al., 2017), resulta interesante analizar si la estimulación de la CPF mediante la EtCM puede modificar su funcionamiento y a su vez potenciar los efectos de la terapia EMDR.

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Los objetivos de la presente tesis son, por un lado, estudiar la prevalencia de eventos traumáticos y los síntomas clínicos presentes en mujeres con diagnóstico de FM y, por otro lado, proponer un abordaje terapéutico innovador e integrador en el que se combina la terapia EMDR con la técnica de estimulación neurofisiológica EtCM.

Estudio I

El objetivo principal del primer trabajo perteneciente a la presente tesis doctoral es analizar la prevalencia y la caracterización clínica de los eventos traumáticos presentes en mujeres con el diagnóstico principal de FM. Como objetivos secundarios, se pretende analizar hasta qué punto dichos eventos pueden predecir los niveles de dolor, la presencia e intensidad de los síntomas afectivos, trastornos psiquiátricos, el insomnio y la calidad de vida.

Las hipótesis planteadas son las siguientes:

- Las mujeres con FM tendrán una mayor prevalencia de TEPT que la población general.
- La presencia de trauma infantil estará asociada con una mayor gravedad de dolor de la FM.
- La presencia de trauma infantil estará asociada con una mayor gravedad de los síntomas relacionados con el trauma y la presencia de disociación cognitiva y somática en la edad adulta.
- La presencia de trauma infantil estará asociada con una mayor gravedad de los síntomas ansiosos y depresivos, el insomnio y una peor calidad de vida percibida.

Estudio II

El objetivo principal del segundo trabajo es proponer el protocolo del diseño de un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, que analiza el aumento de los efectos terapéuticos de la terapia psicológica EMDR mediante la técnica neurofisiológica EtCM para el tratamiento de la FM. Como objetivos secundarios, se pretende analizar si la terapia EMDR es efectiva a la hora de reducir los síntomas asociados al trauma psicológico y los síntomas comórbidos de ansiedad y depresión, y de mejorar la calidad de sueño y el bienestar; y si estos efectos se ven potenciados mediante la adición de EtCM.

Las hipótesis planteadas son las siguientes:

- Las participantes del grupo EMDR + EtCM-activa presentarán una mejoría en los niveles de dolor y disfuncionalidad medidos a través de la Escala Visual Analógica del dolor (EVA), el Índice de Incapacidad del Dolor (PDI) y el Cuestionario del Impacto de la Fibromialgia (S-FIQ) en comparación con las pacientes del grupo EMDR + EtCM-sham y, éstas a su vez, en comparación con el grupo TAU.
- Las participantes del grupo EMDR + EtCM-activa presentarán una mejoría en los niveles de ansiedad y depresión medidos a través de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) en comparación con las pacientes del grupo EMDR + EtCM-sham y, éstas a su vez, en comparación con el grupo TAU.
- Las participantes del grupo EMDR + EtCM-activa presentarán una mejoría en la calidad del sueño medido a través de la Escala de Insomnio de Atenas (AIS) en comparación con las pacientes del grupo EMDR +EtCM-sham y, éstas a su vez, en comparación con el grupo TAU.
- Las participantes del grupo EMDR + EtCM-activa presentarán una mejoría en su calidad de vida medida a través de la escala SWLS en comparación con las pacientes del grupo EMDR + EtCM-sham y, éstas a su vez, en comparación con el grupo

5. MÉTODO

Esta tesis está formada por dos estudios diferentes que han sido publicados en revistas científicas indexadas de alto impacto. El diseño de ambos estudios aparece detallado en cada uno de los artículos (ver apartado 6. Resultados); es por eso que en este apartado se explicarán los aspectos metodológicos más importantes de cada uno de ellos.

Estudio I

1. Participantes

Se trata de un estudio observacional en el que participaron 90 mujeres con FM diagnosticadas mediante los criterios del ACR de 2010 (Wolfe et al., 2010), procedentes del Servicio de Reumatología (n=42) y de los Centros de Salud Mental (n=30) del Parc de Salut Mar (Barcelona). El resto de participantes (n=18) contactaron voluntariamente para ofrecerse a participar al haberse enterado de la existencia del estudio a través de asociaciones locales de FM y por referencias de otras personas. El estudio fue conducido entre enero de 2020 y enero de 2021. Las entrevistas de 1,5h de duración fueron desarrolladas en las instalaciones del Centro Fórum en persona, y para los casos en los que las restricciones de movilidad por la COVID-19 no lo permitieron, se realizaron online.

Los criterios de exclusión para la participación en el estudio fueron los siguientes:

- Padecer otras enfermedades crónicas inflamatorias o autoinmunes.
- Padecer otras enfermedades neurodegenerativas que pudieran interferir en las entrevistas clínicas (por ejemplo, demencia).
- Tener diagnósticos del espectro del trastorno mental grave (por ejemplo, TB, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo).
- Presentar ideación suicida activa.
- Presentar dependencia o abuso de sustancias en el mes previo a la entrevista (a excepción de la nicotina).

Finalmente, dos de las participantes fueron excluidas por padecer otras enfermedades crónicas inflamatorias o autoinmunes. Por lo tanto, la muestra final consistió en 88 mujeres con diagnóstico de FM.

2. Variables del estudio

Las participantes fueron entrevistadas con el fin de recabar información sobre aspectos sociodemográficos y clínicos que se recogieron a través de un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que se diseñó para este fin. Además, también se evaluaron variables relacionadas con el dolor a través de la escala Escala Visual Analógica de dolor (EVA) y el Índice de Incapacidad de Dolor (PDI); el impacto de la FM con el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ-S); el trauma psicológico y los síntomas asociados a través del registro de la cronología de eventos traumáticos diseñado específicamente para este trabajo, la escala Evaluación Global de Estrés Postraumático-5 (EGEP-5), la escala Unidad Subjetiva de Distrés (SUD), la escala de eventos estresantes de Holmes & Rahe, el Cuestionario de Trauma Infantil (CTQ), la Escala de Experiencias Disociativas (DES) y el Cuestionario de Disociación Somatoforme (SDQ-20); la presencia de diagnósticos psiquiátricos mediante la Entrevista MINI; síntomas afectivos y de ansiedad a través de la validación española de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS); el insomnio con la validación española de la Escala de Insomnio de Atenas (AIS); y la calidad de vida mediante el Cuestionario de Satisfacción con la Vida (SWLQ) (ver apartado 6. Resultados, Estudio 1, *Materials and Methods*).

3. Análisis estadísticos

Todos los análisis del estudio fueron llevados a cabo mediante el programa STATA v.16.1. Para evaluar la normalidad de la distribución de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. En primer lugar, en cuanto al análisis descriptivo de los datos sociodemográficos, médicos y clínicos, se utilizó la media aritmética para las variables cuantitativas y la proporción para las variables categóricas. En ambos casos se calculó el error estándar y el intervalo de confianza (95%). En segundo lugar, se utilizó la regresión lineal simple para analizar si diferentes tipos de maltrato infantil podían predecir variables clínicas, como la ansiedad y la depresión. En tercer lugar, también se utilizó el modelo de regresión lineal simple para analizar si las puntuaciones obtenidas en las escalas de dolor e impacto de FM podrían predecir las variables clínicas discutidas anteriormente, y la calidad de vida de los pacientes.

4. Aspectos éticos

El proyecto de investigación fue desarrollado de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del

Parc de Salut Mar (número de referencia 2020/9158) y fue registrado en ClinicalTrials.gov el 20 de julio de 2020 (NCT04476316). Todas las participantes recibieron la información en referencia al estudio y firmaron el consentimiento informado antes de la entrevista clínica.

Estudio II

1. Diseño y participantes

Se trata del protocolo de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado para estudiar el aumento de los efectos de la terapia EMDR mediante la EtCM en el tratamiento de la FM. Para ello se pretende reclutar a 45 participantes y aleatorizarlas a las siguientes condiciones: (1) 15 pacientes al grupo de lista de espera, (2) 15 pacientes al grupo EMDR + EtCM-activa (20 sesiones), y (3) 15 pacientes al grupo EMDR + EtCM-sham (20 sesiones). Las terapeutas y pacientes se mantendrán ciegas a las condiciones de la EtCM, y las evaluadoras a ambas condiciones de EMDR y EtCM. Las pacientes serán evaluadas en los siguientes momentos temporales: pretratamiento, postratamiento y seguimiento (6 meses tras el postratamiento). Se trata de un trabajo colaborativo entre el Cognitive NeuroLab de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), encargado de la administración de la terapia EtCM, y la Unidad de Investigación del Centro Fórum (Parc de Salut Mar, IMIM).

2. Intervenciones

Las intervenciones empleadas en el presente estudio son, por un lado, la terapia psicológica EMDR mediante el protocolo específico diseñado para la FM (Konuk et al., 2018), y por otro lado, la técnica de estimulación neurofisiológica EtCD aplicada sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral izquierda (CPFDLi).

3. Aleatorización y análisis estadísticos

Las participantes serán aleatorizadas en dos ocasiones: la primera, entre EMDR y no-EMDR, y la segunda para aquellas participantes que han sido asignadas al grupo EMDR, entre EtCM-activa y EtCM-sham. Las variables utilizadas para la aleatorización serán la edad, el nivel educativo y las puntuaciones de la intensidad del dolor. Una vez realizada la aleatorización, se informará a las participantes y en el caso de que hayan sido asignadas al grupo EMDR, se contactará a la terapeuta responsable del tratamiento. Los análisis

principales se centrarán en la comparación entre las pacientes asignadas al tratamiento con EMDR y las no asignadas a EMDR. Los análisis secundarios únicamente se llevarán a cabo en las participantes asignadas a EMDR, que consistirán en la comparación entre participantes asignadas al grupo EtCM-activa y EtCM-sham.

4. Aspectos éticos

El proyecto de investigación fue desarrollado de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar (número de referencia 2019/8772/I) y fue registrado en ClinicalTrials.gov el 2 de agosto de 2019 (NCT04084795). Todas las participantes firmarán el consentimiento informado con la información en relación al estudio antes de acceder al tratamiento.

6. RESULTADOS

Estudio I: Prevalence and characterization of psychological trauma in patients with fibromyalgia: a cross sectional study

Hindawi
Pain Research and Management
Volume 2022, Article ID 2114451, 16 pages
<https://doi.org/10.1155/2022/2114451>



Research Article

Prevalence and Characterization of Psychological Trauma in Patients with Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study

Itxaso Gardoki-Souto ^{1,2}, **Diego Redolar-Ripoll** ^{3,4}, **Marta Fontana** ¹,
Bridget Hogg ^{1,2,5,6}, **María José Castro**,⁷ **Josep M. Blanch**,⁷ **Fabiola Ojeda**,⁷
Alex Solanes ⁸, **Joaquim Radua** ^{8,9,10}, **Alicia Valiente-Gómez** ^{1,5,6,11}, **Roser Cirici** ¹¹,
Víctor Pérez ^{5,6,11}, **Benedikt L. Amann** ^{1,5,6,11,12,13} and **Ana Moreno-Alcázar** ^{1,5,6,14}

¹Forum Center Research Unit, Institute of Neuropsychiatry and Addictions (INAD), Parc de Salut Mar (PSMAR), Barcelona, Spain

²Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Autonomous University of Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

³Cognitive NeuroLab, Open University of Catalonia (UOC), Barcelona, Spain

⁴Neuromodulation Unit, Brain 360 Institute, Barcelona, Spain

⁵Hospital Del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

⁶Mental Health Networking Biomedical Research Centre (CIBERSAM), Institute of Health Carlos III, Madrid, Spain

⁷Rheumatology Service, Parc de Salut Mar (PSMAR), Barcelona, Spain

⁸August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain

⁹Karolinska Institute (KI), Stockholm, Sweden

¹⁰King's College London, London, UK

¹¹Institute of Neuropsychiatry and Addictions (INAD), Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

¹²Pompeu Fabra University (UPF), Barcelona, Spain

¹³Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilian University Hospital, Munich, Germany

¹⁴ISOMAE Institute of Neurosciences and Psychosomatic Psychology, Sant Cugat Del Vallés, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Ana Moreno-Alcázar; amoreno.centreforum@gmail.com

Received 1 March 2022; Revised 22 September 2022; Accepted 26 October 2022; Published 30 November 2022

Academic Editor: Massimiliano Valeriani

Copyright © 2022 Itxaso Gardoki-Souto et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Preliminary evidence suggests that psychological trauma, especially childhood trauma, is a risk factor for the onset of fibromyalgia (FM). **Objective.** The main objective of this study consisted of evaluating the prevalence and detailed characteristics of psychological trauma in a sample of patients with FM, the chronology of trauma across the lifespan, and its clinical symptoms. We also calculated whether childhood trauma could predict the relationship with different clinical variables. **Method.** Eighty-eight females underwent an interview to assess sociodemographic data, psychiatric comorbidities, level of pain, FM impact, clinical symptoms of anxiety, depression, insomnia, quality of life, and psychological trauma. **Results.** The majority of participants (71.5%) met the diagnostic criteria for current post-traumatic stress disorder (PTSD). Participants reported having suffered traumatic events throughout their lifespan, especially in childhood and early adolescence, in the form of emotional abuse, emotional neglect, sexual abuse, and physical abuse. Traumatic events predict both poor quality of life and a level of pain in adulthood. All patients showed clinically relevant levels of anxiety, depression, insomnia, suicidal thoughts, and pain, as well as somatic comorbidities and poor quality of life. Pain levels predicted anxiety, depression, dissociation, and insomnia symptoms. 84% of the sample suffered one or more traumatic events prior to the onset of pain. **Conclusions.** Our data highlight the clinical complexity of patients with FM and the role of childhood trauma in the onset and maintenance of FM, as well as the high comorbidity between anxiety, depression, somatic symptoms, and FM. Our data also supports FM patients experiencing further retraumatization as they age, with an extremely high prevalence of current PTSD in our sample. These findings underscore the need for multidisciplinary programs for FM patients to address their physical pain and their psychiatric and somatic conditions, pay special attention to the assessment of psychological trauma, and provide trauma-focused interventions. **Trial registration:** ClinicalTrials.gov NCT04476316. Registered on July 20th, 2020.

1. Introduction

Fibromyalgia (FM) is considered the second most common rheumatic disorder [1] and affects between 2% and 4% of the population worldwide, in the majority of cases females [2]. In addition, FM is often diagnosed alongside chronic fatigue syndrome (CFS), due to the overlap between their symptoms and their underlying biological mechanisms [3]. Although the etiology of FM remains unknown [4], several explanations have been proposed for the onset of FM, including genetic factors [5, 6], hormonal and immunological alterations [7], nutritional aspects [4], and abnormalities in central pain processing [4, 8] linked to the sensitization of the central nervous system (CNS) [4, 5, 9]. In fact, the sensitization of the CNS has been suggested as one of the main pathophysiological changes involved in FM, involving neurotransmitter imbalances, altered functional connectivity, and changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which influence the autonomic nervous system [5, 10, 11]. Interestingly, exposure to different chronic or acute stressors, including psychological trauma, has a significant impact on the dysregulation of the HPA axis [12]. Psychological trauma is defined as a stressful life event that causes distress and exceeds an individual's ability to integrate the emotions and cognitions involved in the experience [13]. These events happen in an unexpected and uncontrollable manner, putting the individual's physical and psychological integrity at risk, exceeding their coping resources and leading to responses of helplessness and fear [14]. In some cases, exposure to one or more traumatic events can result in a diagnosis of PTSD [15, 16] or the presence of traumatic symptoms that cause discomfort without meeting the necessary criteria for a PTSD diagnosis [17]. Trauma exposure can happen throughout the entire lifespan of a person, but if it occurs during childhood, its psychopathological and somatic consequences are severe due to the vulnerability of the CNS during infancy and adolescence [18,19]. In this sense, childhood trauma or adverse childhood experiences (ACEs) encompasses various forms of physical and emotional abuse or neglect, sexual abuse, bullying, or household dysfunction experienced in childhood. Along these lines, several studies have investigated the relationship between childhood trauma and FM [5, 20–22], and have found a strong association. More specifically, these studies have shown that women diagnosed with FM score higher on the childhood trauma questionnaire (CTQ) as compared to controls [23, 24] or other medical conditions such as migraine, rheumatoid arthritis, and myofascial pain syndrome [23, 25–27]. Further studies showed a higher prevalence of emotional abuse [24, 25] and physical neglect [23] in patients with FM compared with controls, and higher scores in emotional abuse [25, 27], emotional neglect [27], physical neglect [27], and physical abuse [26], in comparison with patients affected by rheumatoid arthritis and migraine. All this data seems to indicate that childhood trauma can be considered a risk factor for the

development of unexplained physical pain [28, 29], especially for FM.

Despite all the studies that highlight the relationship between childhood trauma and FM, few studies have collected in detail the chronology of the traumatic events to which these patients are exposed throughout their lifespan, from infancy to adulthood, as well as information on whether these events occurred mainly before or after the onset of pain. Likewise, many studies have focused on studying the correlation between trauma and pain. However, there is a lack of studies on possible predictor variables that explain the relationship between childhood trauma, pain, and the presence of psychiatric comorbidities, which are highly prevalent in this population and significantly affect the functionality and quality of life of the patients.

Our study aimed to analyze the prevalence and clinical characterization of traumatic events present in women with a principal diagnosis of FM and to what extent these events can predict pain levels, the presence and intensity of affective symptoms, psychiatric comorbidity, insomnia, and quality of life.

2. Materials and Methods

2.1. Participants of the Study. The study sample consisted of 90 female participants diagnosed with FM, who were consecutively derived from the rheumatology service ($n = 42$) and from the adult mental health services ($n = 30$) of the Parc de Salut Mar in Barcelona, Spain. Further participants ($n = 18$) from the catchment area learnt about the study through word of mouth or from local FM associations and contacted researchers to voluntarily enroll. The study was conducted between January 2020 and January 2021. All women were evaluated through an individual clinical interview that lasted approximately 1.5 hours and was conducted by two psychologists from the forum center research unit. In some cases, the assessments were carried out in person, but when participants were not able to attend the interviews because of COVID-19-related restrictions, clinical evaluations were carried out online.

Participants had to fulfill the following inclusion criteria: (1) women with an FM diagnosis based on a clinical interview aligned with the American college of rheumatology criteria [30], and (2) aged between 18 and 70 years. The exclusion criteria are as follows: (1) comorbid chronic inflammatory or autoimmune disorders; (2) neurodegenerative disorders, which can interfere in the development of the clinical interviews; (3) severe mental disorders, namely bipolar disorder, schizoaffective disorder, or schizophrenia. Of note, major depressive disorder and anxiety disorders were not excluded as exclusion criteria due to the high prevalence of these disorders in patients with FM; (4) present active suicidal ideation; and (5) dependence or substance abuse (except nicotine) in the previous month before the study enrolment. Taking into account these criteria of the 90 participants, two women were excluded because of the

diagnosis of an inflammatory or autoimmune disorder; therefore, the final sample consisted of 88 women.

The investigation was developed in accordance with the latest version of the Helsinki Declaration and was approved by the ethics committee "Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar" (reference number: 2020/9158). All participants gave written informed consent following a full explanation of the study before enrolling.

2.2. Clinical Outcomes and Assessment. In the clinical interview, the evaluators gathered the data following a previously designed case report form (CRF) for the study. The CRF collected sociodemographic variables such as age, race, educational level, marital status, employment status, psychiatric and somatic comorbidities, and pharmacological treatment. A series of validated scales were also administered for the evaluation of pain and FM impact, psychological trauma and associated symptoms, comorbid psychiatric disorders, clinical symptoms of depression and anxiety, insomnia, and quality of life. The scales are detailed as follows:

2.2.1. Pain and FM Impact

- (1) Visual analog scale (VAS) for pain [31]: This scale consists of a straight horizontal line, ranging from 0 (no pain) to 10 (maximum pain), which assesses the pain severity at the moment of the clinical interview. Scores are interpreted as "no pain" (0–2), "mild pain" (2–4), "moderate pain" (4–6), "severe pain" (6–8), and "maximum pain" (8–10).
- (2) Pain disability index (PDI) [32]: This scale comprises 7 items referring to different aspects of life that can be affected by chronic pain: home and family responsibilities, recreation, social activities, occupation, sexual activity, and life support activities. Each item can be rated from 0 (no disability) to 10 (total disability), and the total score is obtained by summing all the answers. Since there is currently no validated Spanish version, this scale was translated from the English version by a bilingual researcher.
- (3) Fibromyalgia impact questionnaire [33], Spanish validation (S-FIQ) [34]: This 10-item scale assesses the impact of FM over the previous 7 days. The first item contains 11 questions, which are related to physical functioning; items 2 and 3 ask the person to answer the number of days they have been unable to work because of FM; and items from 4 to 10 are scaled items (0–10), in which the person rates work difficulty, pain, fatigue, morning tiredness, rigidity, anxiety, and depression. Higher scores signify lower levels of functioning.

2.2.2. Psychological Trauma and Associated Symptoms

- (1) Chronology of traumatic events: This tool consists of a table, which gathers all the traumatic events reported by the participants over their lifespan

according to their age when each occurred. The table is divided into five-year segments spanning from 0–5 up to 65–70 years. For each segment, participants are asked, "Do you remember having any traumatic or stressful experiences when you were in this age group?". Answers are then coded using thematic analysis. Traumatic events were then subsequently categorized as one of the following: emotional abuse; physical abuse; sexual abuse; emotional neglect; physical neglect; parental violence; drug abuse by a family member; parental mental disorder; parental mental disorder; accident; physical violence in adulthood; rape, abuse or sexual attack; harassment or psychological maltreatment in adulthood; death of a loved one; abortion; surgery; imprisonment, detention, or kidnapping; illness of a first-degree relative; personal illness; pregnancy itself or pregnancy complications; personal separation or divorce; mobbing; economic problems; familial conflicts; others (such as bullying, natural disasters, eviction, or migration processes), or no traumatic event.

- (2) Global assessment of post-traumatic stress questionnaire (EGEP-5) [35]: This 55-item scale assesses PTSD according to DSM-V criteria over the month prior to the evaluation, based on the event from the chronology currently causing the greatest level of distress. It evaluates symptoms of intrusion, avoidance, alterations in cognition, mood, arousal, and reactivity, as well as duration and impact on functioning, and determines the presence or absence of PTSD, as well as specifying if depersonalization, derealization, and/or delayed expression are present.
- (3) Subjective unit of distress (SUD) [36]: this scale, ranging from 0 (no distress) to 10 (maximum distress), evaluates the level of subjective perturbation a person experiences when they bring to mind the traumatic event chosen in the EGEP-5 scale.
- (4) Holmes and Rahe social readjustment scale [37], Spanish validation [38]: This scale lists 43 possible stressful events, and participants must mark the events that have happened to them in the previous 12 months. Each event has a different score, and the global score is reached by summing all the scores of the events selected. Scores under 150 indicate low levels of stress, scores between 150 and 299 are suggestive of a 50% risk of stress-related disorders, and scores above 300 mean an 80% risk of suffering stress-related disorders.
- (5) Childhood trauma questionnaire (CTQ) [39], Spanish validation [40]: This self-applied scale evaluates the presence of childhood trauma with 30 items (CTQ-T), which can be answered on a 5-point Likert scale. The CTQ measures 5 types of childhood maltreatment: emotional (CTQ-EA), physical (CTQ-PA), sexual abuse (CTQ-SA), emotional (CTQ-EN), and physical neglect (CTQ-PN). The numerical answers correspond with responses ranging from

“never true” to “very often true”, and the final score of each factor indicates severity in terms of “none to minimal”, “low to moderate”, “moderate to severe” and “severe to extreme”.

- (6) Dissociative experiences scale (DES) [41], Spanish validation [42]: This 28-item scale assesses the frequency of the presence of different dissociative experiences, excluding acute intoxication by substances. Items are rated from 0% to 100%. The total score is obtained by summing all item answers and dividing this result by 28. There are three different subscales, such as amnesia (DES-A), depersonalization/derealization (DES-DP), and dissociation (DES-D). A total score (DES-T) equal to or higher than 30 is interpreted as a dissociative disorder.
- (7) Somatoform dissociation scale-20 (SDQ-20) [43], Spanish validation [44]: This questionnaire evaluates the presence and intensity of 20 somatoform symptoms or experiences that happened during the last year. Participants are asked to rate the intensity of each experience on a 5-point Likert scale and whether there is a medical explanation for it. The total score is reached by summing the scores for each item, while the symptoms with no known cause are summed to reach the total of symptoms with no known cause.

2.2.3. Diagnosis

- (1) FM diagnosis: FM diagnosis based on a clinical interview aligned with the American college of rheumatology criteria [30], which was carried out in all participants.
- (2) Psychiatric comorbidities: MINI neuropsychiatric international interview [45], Spanish validation [46]: The MINI structured interview evaluates the presence of psychiatric comorbidity according to DSM-IV criteria. In the present research project, only the following parts of the scale have been used for the assessment: major depressive episode, dysthymic episode, manic/hypomanic episode, panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, and generalized anxiety disorder. The remaining MINI components were not used because the data were covered by the inclusion and exclusion criteria (substance dependence, substance abuse, psychotic disorders, anorexia nervosa, and bulimia nervosa), were collected during the clinical interview (suicidality), or were assessed more exhaustively by other specific psychometric scales (PTSD).

2.2.4. Clinical Symptoms, Insomnia, and Quality of Life Evaluation

- (1) Hospital anxiety and depression scale (HADS) [47], Spanish validation [48]: This self-administered scale measures the presence and intensity of anxious and depressive symptoms in the previous 7 days. It contains 14 items, seven for each of the subscales

(HADS-A for anxiety and HADS-D for depression), which can be rated from 0 to 3. The sum total of the scores gives the overall score. Scores equal to or over 8 for each subscale can represent the presence of an anxiety or depressive disorder.

- (2) Athens insomnia scale (AIS) [49], Spanish validation [50]: This scale evaluates the presence of insomnia according to ICD-10 criteria. It evaluates disturbances in sleep over the previous week and consists of 8 items. The first five assess sleep induction, awakenings at night, final awakening, total sleep duration, and sleep quality, and the last three items refer to well-being, functioning capacity, and sleepiness during the day. All items can be rated from 0 to 3, providing a total score when summed between 0 and 24.
- (3) Satisfaction with life scale (SWLS) [51], Spanish validation [52]: This self-applied scale consists of 5 items evaluating the self-perception of satisfaction with one's life. Each item can be rated from 1 (totally disagree) to 5 (totally agree). Higher scores represent higher levels of satisfaction.

3. Data Analysis

3.1. Sample Size Calculation. Given that the main objective of this study was to investigate the relationship between childhood trauma (CTQ) and FM pain (VAS pain), we calculated the sample size needed to conduct a regression analysis between CTQ and VAS pain. According to the standard formula, the sample size required to detect small correlations ($R=0.30$) with 80% statistical power is 84. However, researchers decided to include all candidates who were recruited between January 2020 and January 2021 who signed the informed consent and met inclusion criteria, even if the calculated number was exceeded.

3.2. Statistical Analysis. All analyses were performed using STATA statistics/data analysis, version 16.1 (StataCorp LLC, Texas, USA). Fitness to parametric assumptions was checked for all variables. To assess the normality of data distribution, the Shapiro-Wilk test was used.

First, regarding the descriptive analysis of the socio-demographic, medical, and clinical data (Tables 1 and 2), the arithmetic mean was used for quantitative variables and the proportion for categorical variables. In both cases, the standard error and confidence interval (95%) were calculated.

Second, simple linear regression has been used to analyze whether different types of child maltreatment (CTQ measures) could predict different clinical variables, namely anxiety and depression.

Third, we also used the simple linear regression model to analyze whether the scores obtained on the fibromyalgia pain and impact scales (VAS, PDI, and S-FIQ) could predict the clinical variables discussed above (HADS and AIS) and the patients' quality of life (SWLQ).

TABLE 1: Sociodemographic characteristics of the sample. Data are presented as the mean (SD) or number (%).

| Variable | Obs/Freq | Mean/Percentage* | Std. Err. | (95% Conf. Interval) | | |
|------------------------------|--|------------------|-----------|----------------------|-------|------|
| Age | 88 | 51.40 | 0.97 | 49.47 | 53.34 | |
| Education (years of studies) | 88 | 14.05 | 0.41 | 13.23 | 14.87 | |
| Race | Caucasian | 74 | 84% | 0.03 | 0.74 | 0.90 |
| | Latin | 12 | 13.6% | 0.03 | 0.07 | 0.22 |
| | Other | 2 | 2.2% | 0.01 | 0.005 | 0.08 |
| Relationship status | Single | 16 | 18.1% | 0.04 | 0.11 | 0.27 |
| | Married/in a couple | 69 | 78.4% | 0.04 | 0.68 | 0.85 |
| | Widowed | 3 | 3.4% | 0.01 | 0.01 | 0.10 |
| Employment status | Full-time employment | 12 | 13.6% | 0.03 | 0.07 | 0.22 |
| | Part-time employment | 5 | 5.6% | 0.02 | 0.02 | 0.13 |
| | Sick leave | 31 | 35.2% | 0.05 | 0.25 | 0.45 |
| | Unable to work due to mental health problems | 6 | 6.8% | 0.02 | 0.03 | 0.14 |
| | Unable to work due to other reasons | 17 | 19.3% | 0.04 | 0.12 | 0.29 |
| | Unemployed | 31 | 14.7% | 0.03 | 0.08 | 0.23 |
| | Others | 3 | 3.4% | 0.01 | 0.01 | 0.10 |
| | Student | 1 | 1.1% | 0.01 | 0.001 | 0.07 |

Obs/Freq, Number of cases observed/Frequency; Std. Error, Standard Error; Conf, Confidence * Age and education data are presented as means. The rest of the variables are presented as percentages.

4. Results

4.1. Sample Characteristics. The mean age of the 88 participants in the sample was 51.41 years, with the majority being married or in a couple, and Caucasian. According to their employment status, a high number of them were on sick leave ($n=31$, 35.2%), unemployed ($n=31$, 15%), or unable to work due to mental health problems or other problems ($n=23$, 26%) (see Table 1).

Regarding the medical data of the sample, other comorbid axis III diagnoses were common, with the most prevalent being chronic fatigue syndrome (60.2%), followed by osteoarthritis (30.6%). Participants were prescribed various pharmacological drugs, with the most frequent being anxiolytics/hypnotics (60.9%); then, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (49.4%), paracetamol (36.7%), opioids (mainly tramadol and tapentadol, 22.7% and 9.1%, respectively) and anti-inflammatory drugs (35.2%) (see Table 2).

According to the MINI, anxiety disorders (87.5% for generalized anxiety disorder, 63.6% for panic disorder, and 29.5% for social phobia/agoraphobia) and mood disorders (76.1% for major depressive disorder and 11.3% for dysthymia) were the most frequent psychiatric comorbidities. These results were confirmed by higher current scores in the HADS (anxiety MD = 14.34; SD = 0.39 versus depression MD = 12.04; SD = 0.46). Participants showed marked scores in the AIS (MD = 14.14; SD = 0.52) suggestive of sleep disturbances and an important degree of dissatisfaction with their lives according to the SWLS scores (MD = 11.78; SD = 0.49). In terms of suicidal behavior, 82.9% of the participants reported having had thoughts of suicide at some point in their lives, and 32.9% had carried out at least one suicide attempt in their lifetime, of which 4.5% used violent methods (e.g. physical self-harming) and 27.2% nonviolent methods (e.g. drug over-ingest), 13.6% suffered severe

consequences (e.g. hospitalization or physical lesions), and 18.18% nonsevere consequences (resolved without the need to go to health services) (see Table 2).

As expected, subjective pain perception, measured with the VAS, revealed high levels of pain (MD = 6.57; SD = 0.23). Furthermore, we also found a marked degree of disability (PDI MD = 46.12; SD = 1.21) with a generally large negative impact of FM on daily functioning and quality of life (S-FIQ MD = 55.58; SD = 1.06). The average number of years between the onset of pain and the diagnosis of FM in the sample was 9.10 (onset of pain: $M=35.44$, $SD=11.93$; FM diagnosis: $M=44.55$, $SD=8.50$) (see Table 2).

The EGEP-5 scores revealed that 71.5% of the participants met the criteria for PTSD in the last month. In relation to the event chosen by each participant for the administration of this scale, 34 women selected an event that occurred in their childhood, 47 an event that occurred in adulthood, and this data was missing for 7 participants. The average score of subjective distress, measured via SUD, was 8.23 (from 0 to 10, SD = 0.26), indicating great psychological distress in relation to that event (see Table 3). Total DES scores revealed low-to-moderate levels of dissociative symptoms in our sample (MD = 24.72; SD = 1.34); however, the dissociation subscale of dissociative experiences obtained scores above the cut-off point (MD = 36.26; SD = 1.86). Somatoform dissociative symptoms, measured by the SDQ-20, confirmed the presence of a strong somatization tendency in the sample (SD = 39.45; SD = 1.11), having an average of 4.76 symptoms with no known cause (SD = 0.3) (see Table 3).

Our FM sample experienced low-to-moderate levels of all types of child maltreatment in the CTQ, with both emotional abuse (63.6%) and emotional neglect (62.5%) being the most frequent maltreatment, followed by sexual

TABLE 2: Clinical characteristics of the sample. Data are presented as the mean (SD) and/or number (%).

| Variable | Obs/Freq | Mean/Percentage* | Std. Err. | [95% Conf. Interval] | | |
|----------------------|-------------------------------|------------------|-----------|----------------------|-------|-------|
| MINI | GAD | 77 | 87.5% | 0.03 | 0.78 | 0.92 |
| | MDD | 67 | 76.13% | 0.04 | 0.65 | 0.83 |
| | Panic disorder | 56 | 63.6% | 0.05 | 0.52 | 0.73 |
| | Social phobia/Agoraphobia | 26 | 29.5% | 0.04 | 0.20 | 0.40 |
| | Dysphymia | 10 | 11.3% | 0.03 | 0.06 | 0.19 |
| HADS | OCD | 3 | 3.4% | 0.01 | 0.01 | 0.10 |
| | HADS-D | 88 | 12.04 | 0.46 | 11.12 | 12.96 |
| | HADS-A | 88 | 14.34 | 0.39 | 13.55 | 15.12 |
| | AIS | 88 | 14.13 | 0.52 | 13.10 | 15.17 |
| | SWLS | 87 | 11.78 | 0.49 | 10.79 | 12.76 |
| | VAS pain | 88 | 6.57 | 0.23 | 6.11 | 7.03 |
| | PDI | 88 | 46.12 | 1.21 | 43.71 | 48.53 |
| | Onset of pain | 86 | 35.44 | 1.29 | 32.87 | 38.02 |
| | Diagnosis of fibromyalgia | 87 | 44.55 | 0.92 | 42.73 | 46.37 |
| | S-FIQ | 87 | 55.58 | 1.06 | 53.47 | 57.69 |
| Suicide attempt | Suicidal thinking | 73 | 82.9% | 0.04 | 0.73 | 0.89 |
| | 28 | 32.9% | 0.05 | 0.23 | 0.43 | |
| | Violent | 4 | 4.5% | 0.02 | 0.01 | 0.11 |
| | No violent | 24 | 27.2% | 0.04 | 0.18 | 0.37 |
| | Severe | 12 | 13.6% | 0.03 | 0.078 | 0.22 |
| Diagnostics axis III | Not severe | 16 | 18.1% | 0.04 | 0.11 | 0.27 |
| | CFS | 53 | 60.2% | 0.05 | 0.49 | 0.70 |
| | Osteoarthritis | 27 | 30.6% | 0.04 | 0.21 | 0.41 |
| | Spinal disc herniation | 10 | 11.3% | 0.03 | 0.06 | 0.19 |
| | Chronic migraine | 9 | 10.2% | 0.03 | 0.05 | 0.18 |
| | Low back pain | 9 | 10.2% | 0.03 | 0.05 | 0.18 |
| | Thyroid diseases | 8 | 9% | 0.03 | 0.03 | 0.17 |
| | Rheumatoid arthritis | 6 | 6.8% | 0.02 | 0.03 | 0.14 |
| | Restless legs syndrome | 5 | 5.6% | 0.02 | 0.02 | 0.13 |
| | Chemical sensitivity syndrome | 4 | 4.5% | 0.02 | 0.01 | 0.11 |

TABLE 2: Continued.

| Variable | Obs/Freq | Mean/Percentage* | Std. Err. | [95% Conf. Interval] |
|--|----------|------------------|-----------|----------------------|
| Anxiolytics/Hypnotics | 53 | 60.9% | 0.05 | 0.50 0.70 |
| SNRI | 43 | 49.4% | 0.38 | 0.59 |
| SSRI | 18 | 20.6% | 0.04 | 0.13 0.30 |
| Other antidepressants | 33 | 37.9% | 0.05 | 0.28 0.48 |
| | 32 | 36.7% | 0.05 | 0.27 0.47 |
| | 20 | 22.7% | 0.04 | 0.14 0.32 |
| | 1 | 11% | 0.01 | -0.01 0.03 |
| | 1 | 1.1% | 0.01 | -0.01 0.03 |
| Pharmacological treatment | 1 | 1.1% | 0.01 | -0.01 0.03 |
| Opioids+ Tramadol Codeine Morphine Fentanyl Oxycodone Buprenorphine Tapentadol | 1 | 1.1% | 0.01 | -0.01 0.03 |
| | 2 | 2.3% | 0.01 | -0.01 0.06 |
| | 1 | 11% | 0.01 | -0.01 0.03 |
| | 8 | 9.1% | 0.03 | 0.03 0.16 |
| Paracetamol | 32 | 36.7% | 0.05 | 0.27 0.47 |
| Anti-inflammatory drugs | 31 | 35.6% | 0.05 | 0.26 0.46 |
| Anticonvulsants | 18 | 20.6% | 0.04 | 0.13 0.30 |
| Antipsychotics | 8 | 9.1% | 0.03 | 0.04 0.17 |

Obs/Freq: Number of cases observed/Frequency; Std. Error: Standard Error; Conf. Confidence; MINI: MINI Neuro-psychiatric International Interview; MDD: Major Depressive Disorder; GAD: Generalized Anxiety Disorder; OCD: Obsessive-Compulsive Disorder; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; AIS: Athens Insomnia Scale; SWLQ: Satisfaction With Life Questionnaire; VAS: pain, Visual Analogue Scale for pain; PDI: Pain Disability Index; S-FQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire-Spanish validation; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor. *Scates data are presented as means. The rest of the variables are presented as percentages. + also in combination.

TABLE 3: Clinical variables of psychological trauma. Data are presented as the mean (SD).

| Variable | Obs/Freq | Mean/Proportion | Std. Err. | (95% Conf. Interval) | | |
|-----------------|--------------------|-----------------|-----------|----------------------|--------|--------|
| CTQ | Total | 88 | 49.97 | 2.11 | 45.78 | 54.17 |
| | Emotional A | 88 | 12.10 | 0.64 | 10.81 | 13.39 |
| | Physical A | 88 | 8.19 | 0.54 | 7.11 | 9.27 |
| | Sexual A | 88 | 8.76 | 0.60 | 7.55 | 9.96 |
| | Emotional N | 88 | 12.72 | 0.63 | 11.47 | 13.97 |
| | Physical N | 88 | 7.51 | 0.30 | 6.89 | 8.12 |
| EGEP-5 | PTSD | 63 | 0.71 | 0.04 | 0.61 | 0.80 |
| | No PTSD | 24 | 0.27 | 0.04 | 0.18 | 0.37 |
| | NA | 1 | 0.01 | 0.01 | 0.001 | 0.07 |
| | SUD | 87 | 8.23 | 0.26 | 7.71 | 8.75 |
| DES | Total | 86 | 24.72 | 1.34 | 22.05 | 27.39 |
| | Amnesia | 86 | 11 | 1.20 | 8.61 | 13.38 |
| | Depersonalization | 86 | 19.47 | 1.63 | 16.22 | 22.72 |
| | Derealization | 86 | 36.26 | 1.86 | 32.55 | 39.97 |
| SDQ-20 | Number of symptoms | 86 | 4.76 | 0.30 | 4.16 | 5.37 |
| | Total score | 86 | 39.45 | 1.11 | 37.22 | 41.67 |
| Holmes and Rahe | Number of events | 88 | 7.64 | 0.42 | 6.80 | 8.49 |
| | Total scores | 88 | 224.52 | 13.16 | 198.34 | 250.69 |

Obs/Freq: Number of cases observed/Frequency; Std. Error, Standard Error; Conf., Confidence; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; Emotional A: Emotional Abuse; Physical A: Physical Abuse; Sexual A: Sexual Abuse; Emotional N: Emotional Neglect; Physical N: Physical Neglect; EGEP-5: Global Assessment of Post-traumatic Stress Questionnaire-5; PTSD: Post-traumatic Stress Disorder; NA: Not Applicable; SUD: Subjective Unit of Disturbance; DES: Dissociative Experiences Scale; SDQ-20: Somatoform Dissociation Questionnaire-20; Number of symptoms: Number of symptoms with unknown cause; Holmes and Rahe: Holmes and Rahe Social Readjustment Scale.

abuse (48.8%), physical neglect (40.9%), and physical abuse (31.8%). Of note, minimization and denial in the CTQ were controlled for. Furthermore, patients showed an average of 7.64 (SD=0.42) stressful events that happened during the last year and a high total score on the Holmes and Rahe scale (MD = 224.52; SD = 13.16), which is suggestive of a 50% risk of developing stress-related disorders (see Table 3).

Regarding the chronology of traumatic events, the highest number of these events occurred in the stages of second childhood and early adolescence. However, a high number of traumatic events were also reported during the first year of life (see Figure 1(a)). From Figure, it can also be gathered that traumatic events in this population begin to occur at very early ages and continue throughout all lifespans, well into late adulthood or older age, changing the typology of the exposed traumatic event (see Figure 1(b)). The most prevalent traumatic events to occur between 0 and 15 years were physical abuse ($n=39$), sexual abuse ($n=32$), and emotional abuse ($n=29$) (see Figure 2(a)), while the most prevalent type of traumatic event in the sample after childhood and adolescence was the death of a loved one ($n=71$), followed by harassment or psychological abuse in adulthood ($n=57$), and other experiences grouped in the category "other traumatic events" ($n=39$) (see Figure 2(b)). Interestingly, 84% of the sample suffered from one or more types of traumatic events prior to the onset of pain.

4.2. Simple Linear Regression. All linear regression results can be gathered from Table 4. Hereby, 3 types of child maltreatment (emotional abuse (CTQ-EA: $F(1, 85) = 6.30$;

$p = 0.0140$), emotional neglect (CTQ-EN: $F(1, 86) = 12.94$; $p = 0.0005$), and physical neglect (CTQ-PN: $F(1, 85) = 6.10$; $p = 0.0155$) predicted low quality of life (high scores on the SWLS) in our sample. The same was true for the total score obtained on the CTQ (CTQ-T: $F(1, 85) = 8.27$; $p = 0.0051$) and two measures of pain, the PDI and S-FIQ ($F(1, 85) = 8.69$; $p = 0.0041$ and $F(1, 85) = 8.08$; $p = 0.0056$), respectively.

In addition, linear regression analysis also showed that higher scores in physical neglect significantly predicted higher levels of pain in the VAS (CTQ-PN: $F(1, 86) = 4.12$; $p = 0.0455$).

On the other hand, linear regression showed that higher scores in the pain measures and FM impact on quality of life (VAS, PDI, and S-FIQ) significantly predicted the presence and intensity of depressive and anxious symptomatology. More specifically, the VAS significantly predicted both depressive (HADS-D: $F(1, 86) = 3.99$; $p = 0.0489$) and anxious (HADS-A: $F(1, 86) = 10.08$; $p = 0.0021$) symptomatology, which was also true for the PDI (HADS-D: $F(1, 86) = 31.14$; $p = 0.0000$); HADS-A: $F(1, 86) = 22.58$; $p = 0.0000$) and S-FIQ scales (HADS-D: $F(1, 85) = 12.39$; $p = 0.0007$); HADS-A: $F(1, 85) = 27.16$; $p = 0.0000$).

Likewise, the scores in the pain and in the FM impact (VAS, PDI, and S-FIQ) also significantly predicted the degree of dissociative experiences (DES). VAS significantly predicted both the total score (DES-T: $F(1, 86) = 4.31$; $p = 0.0410$) and the scores obtained in dissociation (DES-D: $F(1, 84) = 4.30$; $p = 0.0412$). The PDI significantly predicted the total score (DES-T: $F(1, 84) = 10.50$; $p = 0.0017$) and the scores obtained in amnesia (DES-A: $F(1, 84) = 10.50$; $p = 0.0017$) and the scores obtained in amnesia (DES-A: $F(1, 84) = 10.50$; $p = 0.0017$).

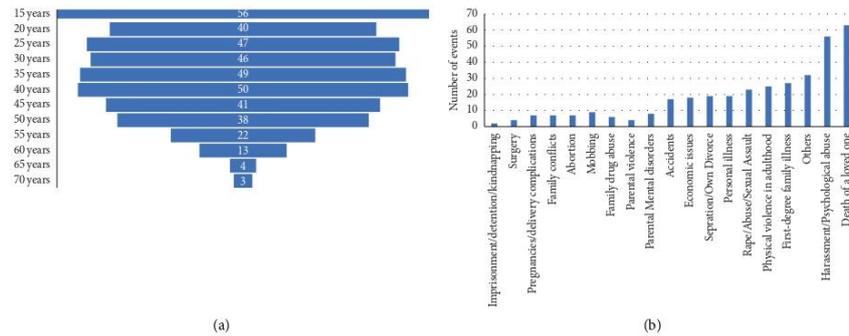


FIGURE 1: (a) Number of traumatic events per age ($n = 77$), and (b) typology of traumatic events throughout lifespans ($n = 77$).

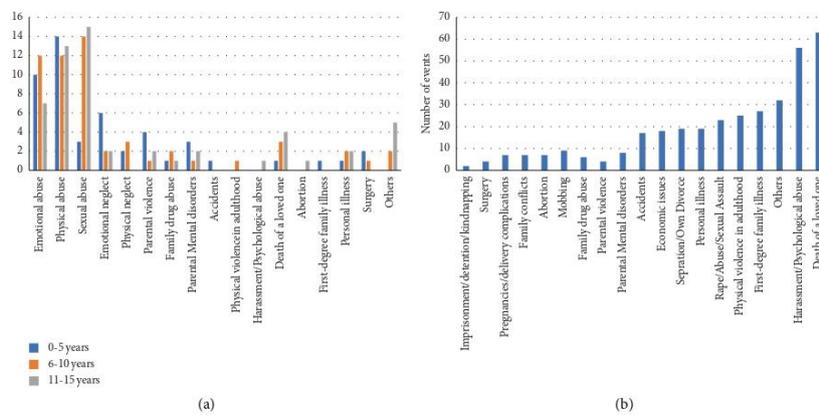


FIGURE 2: Number and typology of traumatic events (a) between 0 and 15 years ($n = 77$), and (b) between 16 and 70 years ($n = 77$).

(1, 85) = 6.27; $p = 0.0142$), depersonalization (DES-DP: $F(1, 85) = 6.29$; $p = 0.0140$), and dissociation (DES-D: $F(1, 85) = 7.56$; $p = 0.0073$) subscales. The same was true for the S-FIQ (DES-T: $F(1, 83) = 11.83$; $p = 0.0000$), DES-A: $F(1, 83) = 8.61$; $p = 0.0043$), DES-DP: $F(1, 83) = 5.08$; $p = 0.0268$), DES-D: $F(1, 83) = 10.25$; $p = 0.0019$).

Furthermore, linear regression analysis was also suggestive that patient scores on pain and FM impact (VAS, PDI, and S-FIQ) also significantly predicted sleep disturbance (AIS: $F(1, 86) = 19.18$; $p = 0.0000$; $F(1, 86) = 8.94$; $p = 0.0036$; and $F(1, 85) = 7.69$; $p = 0.0068$, respectively).

5. Discussion

The present study evaluated 88 patients with FM in detail with regard to their sociodemographic and clinical data and biographical history, focusing on the prevalence and

characterization of psychological trauma across their lifespan and how it can predict the relationship with different clinical variables.

To the best of our knowledge, this is one of the few studies that has assessed the characteristics of the traumatic events suffered by a sample of women with FM in a systematic and chronological way. The results have shown that the most prevalent traumatic events categorized by age occurred during childhood and adolescence, especially in the form of physical abuse, sexual abuse, and emotional abuse, but have continued into adulthood, modifying their typology and presenting themselves mainly in the form of deaths of loved ones, harassment and physical abuse, rape, abuse, or sexual assault. These data are clinically relevant as they suggest that female FM patients are chronically and recurrently exposed to different types of stressful or vital events throughout their lives, favoring the appearance of

TABLE 4: Linear regression results.

| Variables* | Obs | F and prob > F | R-squared and Adj R-squared | Linear regression equation | t and P > (t) | (95% Conf. Interval) | |
|------------|-----|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|--------|
| SWLS (Y) | 87 | $F(1, 85) = 8.27; p = 0.0051$ | $R^2 = 0.0887$ | $Y = -0.069 \times 15.25$ | $t = -2.88; p = 0.005$ | -0.117 | -0.021 |
| CTQ-T (X) | | | Adj $R^2 = 0.0780$ | | | | |
| SWLS (Y) | 87 | $F(1, 85) = 6.30; p = 0.0140$ | $R^2 = 0.0690$ | $Y = -0.198 \times 14.18$ | $t = -2.51; p = 0.014$ | -0.355 | -0.411 |
| CTQ-EA (X) | | | Adj $R^2 = 0.0580$ | | | | |
| SWLS (Y) | 87 | $F(1, 86) = 12.94; p = 0.0005$ | $R^2 = 0.1321$ | $Y = -0.283 \times 15.40$ | $t = -3.60; p = 0.014$ | -0.440 | -0.126 |
| CTQ-EN (X) | | | Adj $R^2 = 0.1219$ | | | | |
| SWLS (Y) | 87 | $F(1, 85) = 6.10; p = 0.0155$ | $R^2 = 0.0669$ | $Y = -0.410 \times 14.87$ | $t = -2.47; p = 0.016$ | -0.741 | -0.080 |
| CTQ-PN (X) | | | Adj $R^2 = 0.0560$ | | | | |
| HAD-D (Y) | 88 | $F(1, 86) = 3.99; p = 0.0489$ | $R^2 = 0.0443$ | $Y = 0.419 \times 9.28$ | $t = 2.00; p = 0.049$ | 0.001 | 0.837 |
| VAS (X) | | | Adj $R^2 = 0.0332$ | | | | |
| HAD-A (Y) | 88 | $F(1, 86) = 10.08; p = 0.0021$ | $R^2 = 0.1049$ | $Y = 0.547 \times 10.74$ | $t = 3.18; p = 0.002$ | 0.204 | 0.889 |
| AS (X) | | | Adj $R^2 = 0.0945$ | | | | |
| AIS (Y) | 88 | $F(1, 86) = 19.18; p = 0.000$ | $R^2 = 0.1823$ | $Y = 0.952 \times 7.87$ | $t = 4.38; p = 0.000$ | 0.520 | 1.385 |
| VAS (X) | | | Adj $R^2 = 0.1728$ | | | | |
| DES-T (Y) | 86 | $F(1, 86) = 4.31; p = 0.0410$ | $R^2 = 0.0488$ | $Y = 1.262 \times 16.46$ | $t = 2.08; p = 0.041$ | 0.053 | 2.47 |
| VAS (X) | | | Adj $R^2 = 0.0375$ | | | | |
| DES-D (Y) | 86 | $F(1, 84) = 4.30; p = 0.0412$ | $R^2 = 0.0487$ | $Y = 1.750 \times 24.81$ | $t = 2.07; p = 0.041$ | 0.071 | 3.43 |
| VAS (X) | | | Adj $R^2 = 0.0374$ | | | | |
| HAD-D (Y) | 88 | $F(1, 86) = 31.14; p = 0.0000$ | $R^2 = 0.2658$ | $Y = 0.197 \times 2.94$ | $t = 5.58; p = 0.000$ | 0.127 | 0.267 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.2573$ | | | | |
| HAD-A (Y) | 88 | $F(1, 86) = 22.58; p = 0.0000$ | $R^2 = 0.2079$ | $Y = 0.147 \times 7.52$ | $t = 4.75; p = 0.000$ | 0.086 | 0.209 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.1987$ | | | | |
| AIS (Y) | 88 | $F(1, 86) = 8.94; p = 0.0036$ | $R^2 = 0.0941$ | $Y = 0.131 \times 8.07$ | $t = 2.99; p = 0.004$ | 0.044 | 0.218 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.0836$ | | | | |
| SWLS (Y) | 87 | $F(1, 85) = 8.69; p = 0.0041$ | $R^2 = 0.0927$ | $Y = -0.122 \times 17.44$ | $t = -2.95; p = 0.004$ | -0.205 | -0.039 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.0821$ | | | | |
| DES-T (Y) | 86 | $F(1, 84) = 10.50; p = 0.0017$ | $R^2 = 0.1111$ | $Y = 0.361 \times 8.10$ | $t = 3.24; p = 0.002$ | 0.139 | 0.582 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.1005$ | | | | |
| DES-A (Y) | 86 | $F(1, 85) = 6.27; p = 0.0142$ | $R^2 = 0.0695$ | $Y = 0.2551 \times -0.74$ | $t = 2.50; p = 0.014$ | 0.052 | 0.457 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.0584$ | | | | |
| DES-DP (Y) | 86 | $F(1, 85) = 6.29; p = 0.0140$ | $R^2 = 0.0697$ | $Y = 0.3481 \times 3.45$ | $t = 2.501; p = 0.014$ | 0.072 | 0.624 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.0586$ | | | | |
| DES-D (Y) | 86 | $F(1, 85) = 7.56; p = 0.0073$ | $R^2 = 0.0826$ | $Y = 0.4331 \times 16.37$ | $t = 2.75; p = 0.007$ | 0.119 | 0.744 |
| PDI (X) | | | Adj $R^2 = 0.0716$ | | | | |
| HAD-D (Y) | 87 | $F(1, 85) = 12.39; p = 0.0007$ | $R^2 = 0.1272$ | $Y = 0.1531 \times 3.60$ | $t = 3.52; p = 0.001$ | 0.066 | 0.240 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.1170$ | | | | |
| HAD-A (Y) | 87 | $F(1, 85) = 27.16; p = 0.0000$ | $R^2 = 0.2422$ | $Y = 0.1741 \times 4.79$ | $t = 5.21; p = 0.000$ | 0.107 | 0.240 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.2333$ | | | | |
| AIS (Y) | 87 | $F(1, 85) = 7.69; p = 0.0068$ | $R^2 = 0.0830$ | $Y = 0.137 \times 6.64$ | $t = 2.77; p = 0.007$ | 0.038 | 0.235 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.722$ | | | | |
| SWLS (Y) | 86 | $F(1, 85) = 8.08; p = 0.0056$ | $R^2 = 0.0877$ | $Y = -0.136 \times 19.24$ | $t = -2.84; p = 0.006$ | -0.231 | -0.040 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.769$ | | | | |
| DES-T (Y) | 85 | $F(1, 83) = 11.83; p = 0.0000$ | $R^2 = 0.1247$ | $Y = 0.440 \times 0.488$ | $t = -3.44; p = 0.001$ | 0.185 | 0.695 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.114$ | | | | |
| DES-A (Y) | 85 | $F(1, 83) = 8.61; p = 0.0043$ | $R^2 = 0.0940$ | $Y = 0.342 \times -7.860$ | $t = 2.93; p = 0.004$ | 0.110 | 0.574 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.831$ | | | | |
| DES-D (Y) | 85 | $F(1, 83) = 5.08; p = 0.0268$ | $R^2 = 0.0577$ | $Y = 0.367 \times -0.792$ | $t = 2.25; p = 0.027$ | 0.043 | 0.691 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.046$ | | | | |
| DES-D (Y) | 85 | $F(1, 83) = 10.25; p = 0.0019$ | $R^2 = 0.1099$ | $Y = 0.575 \times 4.56$ | $t = 3.20; p = 0.002$ | 0.217 | 0.933 |
| S-FIQ (X) | | | Adj $R^2 = 0.099$ | | | | |
| VAS (Y) | 88 | $F(1, 86) = 4.12; p = 0.0455$ | $R^2 = 0.0457$ | $Y = -0.161 \times 7.78$ | $t = -2.03; p = 0.046$ | -0.003 | 9.058 |
| CTQ-PN (X) | | | Adj $R^2 = 0.0346$ | | | | |

*Linear regression equation for predicting Y from X in two ways. CTQ-EA: CTQ Emotional Abuse; CTQ-EN: CTQ Emotional Neglect; CTQ-Physical Neglect; DES-T: DES Total; DES-D: DES Dissociation; DES-A: DES Amnesia; DES-D: DES Depersonalization; HADS-DP: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression; HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety; VAS: Visual Analogue Scale for pain; AIS: Athens Insomnia Scale; PDI: Pain Disability Index; S-FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire-Spanish validation; SWLS: Satisfaction With Life Scale.

a process of continuous retraumatization that would explain the very high percentage of PTSD diagnoses in our sample. In fact, 100% of the participants reported having suffered at least one major traumatic event at some point in their lives, and 84% had suffered one or more types of these traumatic events prior to the onset of pain. Likewise, 71.5% of the whole sample met the criteria for current PTSD, adding a further comorbidity in this complex population. These data are far higher than the prevalence data found in the general population, which range from 0.2% to 3.8% [53], and also higher than in mental disorders such as depression (48–49%) [54], bipolar disorder (4% to 40%) [55], or substance use disorder (20.67%) [56]. It is important to note that almost half of the sample ($n = 34$) was selected for the administration of the EGEF-5, an event that occurred in childhood that was the most significant traumatic event in their lives. These data, therefore, once again highlight the strong and enduring impact that childhood trauma can have on health in adulthood. Our data not only reaffirm the existence of high comorbidity between PTSD and FM but also confirm that individuals with comorbid pain and PTSD report greater pain, PTSD symptoms, depression, anxiety, disability, and opioid use than people who only have one of these conditions [57].

Regarding the results of the CTQ, our participants presented low to moderate levels of all types of childhood maltreatment, especially emotional abuse and emotional neglect, followed by sexual abuse, physical neglect, and physical abuse. These results are in line with other studies which compared FM patients to controls or patients with other pain conditions, where they found higher CTQ scores in the FM group, with emotional abuse and neglect representing the most frequent subtypes [24–27, 29, 58–60]. Other studies reported physical abuse and physical neglect as being the first [23] or the second most prevalent types of maltreatment in patients with FM [24, 25, 27, 58]. These were less frequent in our sample's CTQ scores. Interestingly, despite this, physical abuse and neglect were the most frequently reported types of maltreatment in the chronological evaluation of traumatic events in our participants. One possible explanation for this phenomenon is that, although physical maltreatment has been more present in the lives of these women, emotional abuse and neglect have had a greater impact from a psychological point of view. This hypothesis would corroborate previous research that has found not only that a lack of emotional warmth from primary caregivers is one of the greatest risk factors for the development of both physical and mental disorders in both adolescence and adulthood [61, 62], but that parental support is the most significant predictor of individual resilience [63], quality of life in adulthood [64], and mental health stability in any stage of life [65]. In fact, our results show how the presence of child abuse, in particular emotional abuse and emotional and physical neglect, predicts a poorer quality of life in the women of our sample. In addition, our results also emphasize that childhood trauma is associated with greater severity of anxious and depressive symptoms and sleep disturbances in adulthood. Therefore, regardless of the order in which the different types of

maltreatment occurred, all these results underline the high prevalence of childhood maltreatment in patients affected by FM, supporting previous research that found childhood trauma is not only a risk factor for developing several mental disorders in adulthood, such as depression [66], but also for the onset and maintenance of several chronic pain conditions [61, 67]. Our data also showed that only physical neglect could explain the pain reported by patients. A possible explanation for these results could be that early exposure to traumatic events may have long-term effects on the developing nociceptive system. More specifically, physical and emotional stress could provoke alterations not only in the proper functioning of the HPA axis, favoring a hyperactivation of it, but also in the pain processing system, favoring a lack of inhibition of nociceptive stimuli by descending pain control mechanisms [68].

According to the Holmes and Rahe social readjustment scale, we found a high prevalence of major stressors that happened over the last year, compounding the prior presence of trauma-related stress and increasing its negative impact on participants' well-being. In fact, people with FM suffer from more major life stressors than patients with migraine [26], rheumatoid arthritis, and healthy controls [69], which can be explained by the increased sensitivity to stressful conditions and the high risk of retraumatization they are exposed to. A recent study has found that cumulative trauma and somatoform disorders increase the impact of FM [70], which is in line with our work. Taking into account the devastating effects of chronic stress on physical, cognitive, and mental health [71], continued exposure to trauma would increase the vulnerability of these women to the development of different pathologies, including the appearance of pain and, consequently, psychological/psychiatric comorbidities.

Although our results showed that scores on pain scales predicted the occurrence of dissociation, participants showed generally low dissociation scores on the DES scale, with the exception of the dissociation subscale, where our patients scored highly. The general low scores in dissociation are surprising, taking into account the aforementioned trauma load and high prevalence of PTSD in our sample, and also considering that dissociation is a very common phenomenon in people suffering from PTSD. A possible explanation for this could be that psychotropic medication improves dissociative symptoms by exerting an inhibitory effect on the central nervous system. However, this hypothesis needs further data because pharmacological studies available in this field are scarce and inconclusive [72]. Another explanation could be that patients with FM tend to express physically traumatic memories. The appearance of medically unexplained symptoms could occur due to the disconnection between mind and body because of the impact of traumatic experiences, followed by an amplification of subthreshold body sensations [70]. Hereby, it is interesting that our FM patients scored high on the SDQ-20, which represents somatoform dissociative disorders. Other studies has demonstrated that FM is associated with high levels of somatoform dissociation [58], in comparison with controls [70] and other functional somatic syndromes (FSSs)

[73]. Furthermore, previous results suggested a direct association between childhood trauma and somatoform disorders [58, 70, 73, 74], showing childhood trauma can predict the impact and the severity of FM.

Additionally, we detected a very high prevalence of psychiatric comorbidities such as generalized anxiety disorder (87.5%), major depressive disorder (76.13%), and panic disorder (63.6%), and a lower but still important prevalence of social phobia/agoraphobia (29.5%), followed by dysthymia (11.3%), and finally obsessive-compulsive disorder (3.4%). This underlines the complexity and multidimensional nature of FM patients and is in line with previous literature, which reports that psychiatric comorbidity among FM, anxiety, and mood disorders is common and is a factor that can complicate medical prognosis [23,75]. Of note here, we excluded bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia, whereas we cannot provide prevalence data accordingly. Furthermore, we observed that FM patients received a number of psychotropic drugs, most frequently anxiolytics/hypnotics (60.9%), antidepressants (SNRI: 49.4%; SSRI: 20.6%; others: 37.9%), followed by various analgesics (paracetamol: 36.7%; anti-inflammatories: 35.6%), opioids (mainly tramadol and tapentadol, 22.7% and 9.1%, respectively) and antipsychotic medication (9.1%), indicating again the high comorbidity between FM and mental suffering. Some of the medications used, such as duloxetine, have the official indication to be prescribed for FM patients.

Our results not only confirm the high anxiety and depression scores in our sample but also that the scores obtained by the participants in the pain and fibromyalgia scales (VAS, PDI, and S-FIQ) significantly predict the presence and intensity of depressive and anxious symptomatology. This bidirectionality has been reported in previous literature showing that mental disorders, such as depression or anxiety, can be a consequence of living with chronic pain [76], as well as a history of a mental disorder being considered a risk factor for developing chronic pain [77].

Of note, 82.9% of the participants in the present study reported suicidal ideation in their history, while 32.9% reported suicide attempts. These data confirm the high prevalence of suicidal behaviors in patients suffering from chronic pain compared to the general population [9]. According to previous literature, there is a whole set of risk factors that could favor suicidal behaviors, such as psychological stress, sleep disturbances, the experience of fatigue, dizziness, and weakness, depression, female gender, and physical comorbidities like headaches and gastric diseases [9, 78–81]. Therefore, as suicidal behavior is highly prevalent due to clinical manifestations of FM and its psychiatric comorbidities, it needs to be assessed routinely in patients with FM. The same is true for sleep alteration in FM patients. Our results are in agreement with other studies, which have shown a high prevalence of sleep disturbances [6, 23, 82], which can be explained not only by pain and the direct impact of FM, but also by the presence of other axis III diagnoses, and mood and anxiety comorbidities [83, 84]. Our data revealed that 93.2% of our sample suffered from sleep alterations, which is higher than in previous studies,

estimating that almost 80% of patients with FM present poor sleep [85]. Interestingly, poor sleep is strongly and dose-dependently associated with pain symptom severity in FM patients [86], at the same time as interfering with the ability to cope with pain [87], resulting in tiredness and poor quality of life [82, 88].

Finally, our sociodemographic characteristics provide insight into the high co-occurrence of various axis III diagnoses, including CFS (60.2%), confirming the overlap between both diagnoses [3,89], osteoarthritis (30.6%), spinal disc herniation (11.3%), low back pain (10.2%), and chronic migraine (10.2%). In addition, we also detected thyroid diseases (9%) and restless leg syndrome, rheumatoid arthritis, and chemical sensitivity syndrome (all of them between 5% and 6%) as somatic comorbidity. This confirms the high prevalence of physical comorbidity in FM patients and the challenges of finding adequate treatment for two or more somatic disorders [75]. Similar to previous studies, participants reported severe levels of both pain and disability [24, 27, 90, 91], which was entirely expected given that FM is characterized by severe widespread musculoskeletal pain throughout the body that ends up having repercussions in different areas of the person's life and, consequently, affects their quality of life. Moreover, the delay between the onset of pain and the clinical diagnosis of FM of the participants was, on average, almost 10 years, which may have affected their functioning and recovery processes. In fact, FM patients consider the lack of a clear explanation of the etiology and their doubts about the authenticity of the illness to be key factors in the delay in receiving a diagnosis. Both aspects are related to the lack of understanding and support from family and friends due to a lack of understanding of the nature of the illness and stigma [9], something that frequently occurs in mental disorders [92].

Several limitations have to be considered when translating our results into clinical reality. The first limitation is that we did not include a matched control group to compare our results with those of the FM group, which needs to be taken into account when interpreting and generalizing our results. Second, we did not control for possible psychiatric drug effects that could be interfering with the clinical manifestations reported by the participants. Third, the sample comprised solely female participants, so we do not know whether these results can be extrapolated to the male population. However, previous data shows that mainly female patients are affected by FM [30]. Fourth, the participants were recruited mainly from two services of our hospital, with the constraints that this entails: we might have missed FM patients who are attended by their general practitioner with lower levels of pain, clinical severity, and disability. Fifth, the method for assessing trauma varied between trauma-specific scales and an individual's chronological interview by self-report, meaning it can be affected by recall bias and an individual's subjective interpretation [93]. However, a prior study emphasizes the importance and clinical relevance of subjective memories in a recent natural human behaviour publication [94]. The authors compared in a cohort of 1196 children both objective, court-documented evidence of maltreatment and subjective reports of their childhood maltreatment histories, and found psychopathology in adulthood

to be associated with subjective rather than objective measures of experience of childhood maltreatment. Furthermore, amnesic dissociation might alter the recall process; interestingly, we detected very low scores in amnesic dissociation, which further underlines the consistency of subjective recalls. Finally, we did not evaluate nonpharmacological interventions in FM, such as physical exercise or others, which can exert a positive effect on anxiety and depression.

The strengths of our work included the exhaustive evaluation of psychosocial and clinical data; a detailed evaluation of psychological trauma and its impact on participants by using validated psychometric tools; and a detailed knowledge of the chronology of traumatic events, allowing us to sequence the appearance of pain in their lives. Furthermore, the homogeneity between raters has helped to obtain data, reducing observational bias.

6. Conclusions

Our data highlight the complex comorbidity of FM patients with somatic disorders, psychiatric disorders, such as anxiety, depression and PTSD, highly prevalent suicidal behavior, and sleep alterations. Patients with FM, who are usually treated by rheumatologists, receive multiple psychotropic and analgesic medications, with often unsatisfactory results [95]. Our data specifically emphasize the importance of psychological trauma, especially childhood trauma, in the onset and maintenance of pain. However, close monitoring and treatment of psychological trauma are also indicated across the lifespan of FM patients. This should encourage clinicians to assess psychological trauma routinely and to include trauma-focused therapies within established multidisciplinary health care professionals, following existing FM guidelines [96]. Future research lines should test the trauma-focused intervention in FM and could also clarify the trauma-based etiology of FM in comparison to other FSSs, medically unexplained symptoms, somatic symptoms, and related disorders following the DSM-5.

Data Availability

Data are available on request due to privacy/ethical restrictions.

Disclosure

The Instituto de Salud Carlos III had no further role in study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Conflicts of Interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Authors' Contributions

Benedikt L. Amann and Ana Moreno-Alcázar share the last authorship.

Acknowledgments

Ana Moreno-Alcázar wants to thank to the "Ministry of Universities and Research of the Department of Economics and Knowledge (2017 SGR 46 to "Centre Forum Research Unit"), Government of Catalonia" for its recognition as an emerging research group. B. Hogg is supported by the Institute of Health Carlos III with a PFIS grant (FI10/00017). A. Valiente-Gómez is supported by the Institute of Health Carlos III with a Juan Rodés grant (JR19/00001). B. L. Amann received a project grant (PI18/00009) and a mobility grant (BA21/00002) from the Institute of Health Carlos III - General Sub-Directorate for Research Evaluation and Promotion - National Plan 2008-2011 and 2013-2016.

References

- [1] D. J. Clauw, "Fibromyalgia: a clinical review," *JAMA, the Journal of the American Medical Association*, vol. 311, no. 15, pp. 1547-1555, 2014.
- [2] G. T. Jones, F. Atzeni, M. Beasley, E. Fließ, P. Sarzi-Puttini, and G. J. Macfarlane, "The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 67, no. 2, pp. 568-575, 2015.
- [3] T. Teodoro, M. J. Edwards, and J. D. Isaacs, "A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 89, no. 12, pp. 1308-1319, 2018.
- [4] S. Chinn, W. Caldwell, and K. Gritsenko, "Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 20, no. 4, pp. 25-10, 2016.
- [5] W. Häuser, J. Ablin, M. A. Fitzcharles et al., "Fibromyalgia," *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 1, no. 1, pp. 15022-15116, 2015.
- [6] P. Sarzi-Puttini, V. Giorgi, D. Marotto, and F. Atzeni, "Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 16, no. 11, pp. 645-660, 2020.
- [7] J. C. Lowe and J. Yellin, "Inadequate thyroid hormone regulation as the main mechanism of fibromyalgia: a review of the evidence," *Thyroid Science*, vol. 3, no. 6, pp. 1-14, 2008.
- [8] A. T. O'Brien, A. Deitos, Y. Triñanes Pego, F. Fregni, and M. T. Carrillo-de-la-Peña, "Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms," *The Journal of Pain*, vol. 19, no. 8, pp. 819-836, 2018.
- [9] C. M. Galvez-Sánchez, S. Duschek, and G. A. Reyes del Paso, "Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives," *Psychology Research and Behavior Management*, vol. 12, pp. 117-127, 2019.
- [10] A. R. Gold, "Functional somatic syndromes, anxiety disorders and the upper airway: a matter of paradigms," *Sleep Medicine Reviews*, vol. 15, no. 6, pp. 389-401, 2011.
- [11] L. A. Low and P. Schweinhardt, "Early Life Adversity as a Risk Factor for Fibromyalgia in Later Life," *Pain Research and Treatment*, vol. 2012, 2012.
- [12] U. M. Nater, S. Fischer, and U. Ehlert, "Stress as a pathophysiological factor in functional somatic syndromes," *Current Psychiatry Reviews*, vol. 7, no. 2, pp. 152-169, 2011.

- [13] B. A. Kolk, P. Brown, and O. Hart, "Pierre Janet on post-traumatic stress," *Journal of Traumatic Stress*, vol. 2, no. 4, pp. 365–378, 1989.
- [14] J. J. Martínez Ibáñez, "Repensando el concepto de trauma. Una redefinición desde los aportes del psicoanálisis relacional," *Clinica e Investigación Relacional*, vol. 4, no. 3, pp. 1–20, 2010.
- [15] J. Sin, M. Furuta, T. Murrells, and I. Norman, "Psychological interventions for post-traumatic stress disorder (PTSD) in people with severe mental illness (Review)," *The Cochrane Library*, vol. 1, pp. 1–103, 2017.
- [16] M. H. Teicher and J. A. Samson, "Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes," *American Journal of Psychiatry*, vol. 170, no. 10, pp. 1114–1133, 2013.
- [17] C. M. Nievergelt, A. X. Maihofer, T. Klengel et al., "International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci," *Nature Communications*, vol. 10, no. 1, pp. 4558–4616, 2019.
- [18] V. J. Felitti, R. F. Anda, D. Nordenberg et al., "Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults," *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 14, no. 4, pp. 245–258, 1998.
- [19] M. H. Teicher, J. B. Gordon, and C. B. Nemeroff, "Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education," *Molecular Psychiatry*, vol. 27, no. 3, pp. 1331–1338, 2021.
- [20] N. Kaleycheva, A. E. Cullen, R. Evans, T. Harris, T. Nicholson, and T. Chalder, "The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of case-control studies," *Psychological Medicine*, vol. 51, no. 2, pp. 177–193, 2021.
- [21] K. P. White, S. Carette, M. Harth, and R. W. Teasell, "Trauma and fibromyalgia: is there an association and what does it mean?" *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 29, no. 4, pp. 200–216, 2000.
- [22] Y. Yavne, D. Amital, A. Watad, S. Tiosano, and H. Amital, "A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, no. 1, pp. 121–133, 2018.
- [23] N. Gündüz, A. Polat, E. Erzincan, H. Turan, I. Sade, and Ü. Tural, "Psychiatric comorbidity and childhood trauma in fibromyalgia syndrome," *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 64, no. 2, pp. 91–99, 2018.
- [24] E. Ö. Karagüzel, M. Karkucak, D. A. Saglam, A. Tiryaki, A. Karahan, and E. Capkin, "Sexual dysfunction and childhood trauma in female patients with fibromyalgia," *Israel Journal of Psychiatry*, vol. 55, no. 2, pp. 10–14, 2018.
- [25] K. Bayram and A. Erol, "Childhood traumatic experiences, anxiety, and depression levels in fibromyalgia and rheumatoid arthritis," *Noro Psikiyatri Arsivi*, vol. 51, no. 4, pp. 344–349, 2014.
- [26] P. De Roa, P. Paris, J. L. Poindessous, O. Maillet, and A. Héron, "Subjective experiences and sensitivities in women with fibromyalgia: a quantitative and comparative study," *Pain Research and Management*, vol. 2018, no. 8269564, pp. 1–8, 2018.
- [27] R. Hellou, W. Häuser, I. Brenner et al., "Self-reported Childhood Maltreatment and Traumatic Events Among Israeli Patients Suffering from Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis," *Pain Research and Management*, vol. 2017, 2017.
- [28] A. Borsini, N. Heggul, V. Mondelli, T. Chalder, and C. M. Pariante, "Childhood stressors in the development of fatigue syndromes: a review of the past 20 years of research," *Psychological Medicine*, vol. 44, no. 9, pp. 1809–1823, 2014.
- [29] E. A. Walker, D. Keegan, G. Gardner, M. Sullivan, D. Bernstein, and W. J. Katon, "Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect," *Psychosomatic Medicine*, vol. 59, no. 6, pp. 572–577, 1997.
- [30] F. Wolfe, D. J. Clauw, M. A. Fitzcharles et al., "The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity," *Arthritis Care & Research*, vol. 62, no. 5, pp. 600–610, 2010.
- [31] D. D. Price, P. A. McGrath, A. Rafii, and B. Buckingham, "The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain," *Pain*, vol. 17, no. 1, pp. 45–56, 1983.
- [32] R. C. Tait, J. T. Chibnall, and S. Krause, "The pain disability Index: psychometric properties," *Pain*, vol. 40, no. 2, pp. 171–182, 1990.
- [33] C. S. Burckhardt, S. R. Clark, and R. M. Bennett, "The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation," *Journal of Rheumatology*, vol. 18, no. 5, pp. 728–733, 1991.
- [34] S. Monterde, "Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire," *Revista Española de Reumatología: Órgano Oficial de La Sociedad Española de Reumatología*, vol. 31, no. 9, p. 507, 2004.
- [35] M. Crespo, M. del M. Gómez, and C. Soberón, "EGEP-5 evaluación global de Estrés postraumático," in *TEA Ediciones* TEA Ediciones, Madrid, Spain, 2017.
- [36] N. Kiyimba and M. O'Reilly, "The clinical use of Subjective Units of Distress scales (SUDs) in child mental health assessments: a thematic evaluation," *Journal of Mental Health*, vol. 29, no. 4, pp. 418–423, 2020.
- [37] T. H. Holmes and R. H. Rahe, "The social readjustment rating scale," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 11, no. 2, pp. 213–218, 1967.
- [38] J. L. González de Rivera y Revuelta and A. Morera Fumero, "La valoración de sucesos vitales: adaptación española de la escala de Holmes y Rahe," *Psiquis*, vol. 4, no. 1, pp. 7–1, 1983.
- [39] D. P. Bernstein, L. Fink, L. Handelsman et al., "Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect," *American Journal of Psychiatry*, vol. 151, no. 8, pp. 1132–1136, 1994.
- [40] A. Hernandez, D. Gallardo-Pujol, N. Pereda et al., "Initial validation of the Spanish childhood trauma questionnaire-short form: factor structure, reliability and association with parenting," *Journal of Interpersonal Violence*, vol. 28, no. 7, pp. 1498–1518, 2013.
- [41] K. A. Dubester and B. G. Braun, "Psychometric properties of the dissociative experiences scale," *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 183, no. 4, pp. 231–235, 1995.
- [42] E. Icaran, R. Colom, and F. Orengo Garcia, "Experiencias disociativas: una escala de medida," *Anuario de Psicología*, vol. 70, pp. 69–84, 1996.
- [43] E. R. S. Nijenhuis, P. Spinhoven, R. Van Dyck, O. V. Der Hart, and J. Vanderlinden, "The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20)," *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 184, no. 11, pp. 688–694, 1996.
- [44] A. I. González-Vázquez, L. Del Río-Casanova, M. A. Santed-German et al., "Validity and reliability of the Spanish version

- of the somatoform dissociation questionnaire (SDQ-20)," *Psicothema*, vol. 29, no. 2, pp. 275–280, 2017.
- [45] D. V. Sheehan, Y. Lecrubier, K. H. Sheehan et al., "The mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 59, no. Suppl 20, p. 22, 1998.
- [46] L. Ferrando, M. Soto, J. Bobes, O. Soto, L. Franco, and J. Gubert, "M.I.N.I. Mini international neuropsychiatric interview. Versión en español 5.0.0. DSM-IV. Instituto IAP," *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 59, 1998.
- [47] A. F. Stern and R. P. Snaith, "The hospital anxiety and depression scale," *Occupational Medicine*, vol. 64, no. 5, pp. 393–394, 2014.
- [48] C. De Las Cuevas Castresana, A. García-Estrada Perez, and J. L. Gonzalez de Rivera, "Hospital anxiety and depression scale Y psicopatología afectiva," *Anales de Psiquiatría*, vol. 11, no. 4, pp. 126–130, 1995.
- [49] C. R. Soldatos, D. G. Dikeos, and T. J. Paparrigopoulos, "Athens insomnia scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 48, no. 6, pp. 555–560, 2000.
- [50] A. N. Portocarrero and A. Jiménez-Genchi, "Estudio de validación de la traducción al Español de la Escala Atenas de Insomnio," *Salud Mental*, vol. 28, no. 5, pp. 34–39, 2005.
- [51] E. Diener, R. A. Emmons, R. J. Larsen, and S. Griffin, "The satisfaction with life scale," *Journal of Personality Assessment*, vol. 49, no. 1, pp. 71–75, 1985.
- [52] F. L. Atienza, D. Pons, I. Balaguer, and M. García-Merita, "Propiedades Psicométricas de la Escala de Satisfacción con la Vida en Adolescentes," *Psicothema*, vol. 12, no. 2, pp. 314–319, 2000.
- [53] A. Shalev, I. Liberzon, and C. Marmar, "Post-traumatic stress disorder," *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 25, pp. 2459–2469, 2017.
- [54] K. T. Brady, T. K. Killeen, T. Brewerton, and S. Lucerini, "Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder," *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 61, no. Suppl 7, pp. 22–32, 2000.
- [55] J. M. Hernandez, M. J. Cordova, J. Ruzek et al., "Presentation and prevalence of PTSD in a bipolar disorder population: a STEP-BD examination," *Journal of Affective Disorders*, vol. 150, no. 2, pp. 450–455, 2013b.
- [56] L. Blanco, A. Sió, B. Hogg et al., "Traumatic events in dual disorders: prevalence and clinical characteristics," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 8, p. 2553, 2020.
- [57] S. Kind and J. D. Otis, "The interaction between chronic pain and PTSD," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 23, no. 12, p. 91, 2019.
- [58] D. Bohn, K. Bernardy, F. Wolfe, and W. Häuser, "The association among childhood maltreatment, somatic symptom intensity, depression, and somatoform dissociative symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a single-center cohort study," *Journal of Trauma & Dissociation*, vol. 14, no. 3, pp. 342–358, 2013.
- [59] A. P. M. Filippou, D. G. Bassani, R. W. de Aguiar, and L. H. F. Ceitlin, "Association between childhood trauma and loss of functionality in adult women with fibromyalgia," *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, vol. 35, no. 1, pp. 46–54, 2013.
- [60] W. Häuser, M. Kosseva, N. Üceyler, P. Klose, and C. Sommer, "Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with Meta-Analysis," *Arthritis Care & Research*, vol. 63, no. 6, pp. 808–820, 2011.
- [61] L. Huffhines and Y. Jackson, "Child maltreatment, chronic pain, and other chronic health conditions in youth in foster care," *Journal of Child & Adolescent Trauma*, vol. 12, no. 4, pp. 437–445, 2019.
- [62] R. E. Norman, M. Byambaa, R. De, A. Butchart, J. Scott, and T. Vos, "The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis," *PLoS Medicine*, vol. 9, no. 11, p. e1001349, 2012.
- [63] S. Collishaw, A. Pickles, J. Messer, M. Rutter, C. Shearer, and B. Maughan, "Resilience to Adult Psychopathology Following Childhood Maltreatment: Evidence from a Community Sample," *Child Abuse & Neglect*, vol. 31, 2007.
- [64] K. Rikhye, A. R. Tyrka, M. M. Kelly et al., "Interplay between childhood maltreatment, parental bonding, and gender effects: impact on quality of life," *Child Abuse & Neglect*, vol. 32, no. 1, pp. 19–34, 2008.
- [65] K. Cheung, T. Taillieu, S. Turner et al., "Relationship and community factors related to better mental health following child maltreatment among adolescents," *Child Abuse & Neglect*, vol. 70, no. July, pp. 377–387, 2017.
- [66] V. Nanni, R. Uher, and A. Danese, "Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis," *American Journal of Psychiatry*, vol. 169, no. 2, pp. 141–151, 2012.
- [67] N. N. Burke, D. P. Finn, B. E. McGuire, and M. Roche, "Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms," *Journal of Neuroscience Research*, vol. 95, no. 6, pp. 1257–1270, 2017.
- [68] B. Van Houdenhove and U. T. Egle, "Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together," *Psychotherapy and Psychosomatics*, vol. 73, no. 5, pp. 267–275, 2004.
- [69] T. A. Ahles, M. B. Yunus, S. D. Riley, J. M. Bradley, and A. T. Masi, "Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 27, no. 10, pp. 1101–1106, 1984.
- [70] A. Romeo, V. Tesio, A. Ghiggia et al., *Traumatic experiences and somatoform dissociation in women with fibromyalgia*, Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy, 2021.
- [71] M.-F. Marin, C. Lord, J. Andrews et al., "Chronic stress, cognitive functioning and mental health," *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 96, no. 4, pp. 583–595, 2011.
- [72] R. Sutar and S. Sahu, "Pharmacotherapy for dissociative disorders: a systematic review," *Psychiatry Research*, vol. 281, no. August, p. 112529, 2019.
- [73] G. W. B. Näring, W. Van Lankveld, and R. Geenen, "Somatoform dissociation and traumatic experiences in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia," *Clinical & Experimental Rheumatology*, vol. 25, no. 6, pp. 872–877, 2007.
- [74] O. Kılıc, V. Sar, O. Taycan et al., "Dissociative depression among women with fibromyalgia or rheumatoid arthritis," *Journal of Trauma & Dissociation*, vol. 15, no. 3, pp. 285–302, 2014.
- [75] A. Lichtenstein, S. Tiosano, and H. Amital, "The complexities of fibromyalgia and its comorbidities," *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 30, no. 1, pp. 94–100, 2018.
- [76] O. Gureje, G. E. Simon, and M. Von Korff, "A cross-national study of the course of persistent pain in primary care," *Pain*, vol. 92, no. 1, pp. 195–200, 2001.
- [77] G. Magni, C. Moreschi, S. Rigatti-Luchini, and H. Merskey, "Prospective study on the relationship between depressive

- symptoms and chronic musculoskeletal pain," *Pain*, vol. 56, no. 3, pp. 289–297, 1994.
- [78] P. Asbring, "Chronic illness – a disruption in life: identity-transformation among women with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia," *Journal of Advanced Nursing*, vol. 34, no. 3, pp. 312–319, 2001.
- [79] G. E. Ehrlich, "Pain is real; fibromyalgia isn't," *Journal of Rheumatology*, vol. 30, pp. 1665–1667, 2003.
- [80] D. Levine and D. Horesh, "Suicidality in fibromyalgia: a systematic review of the literature," *Frontiers in Psychiatry*, vol. 11, no. September, p. 535368, 2020.
- [81] L. C. McKernan, M. C. Lenert, L. J. Crofford, and C. G. Walsh, "Outpatient engagement and predicted risk of suicide attempts in fibromyalgia," *Arthritis Care & Research*, vol. 71, no. 9, pp. 1255–1263, 2019.
- [82] A. Theadom, M. Cropley, and K. L. Humphrey, "Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 62, no. 2, pp. 145–151, 2007.
- [83] J. P. Griffith and F. A. Zarrouf, "A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression," *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 10, no. 2, pp. 120–128, 2008.
- [84] N. Neki, J. W. M. van der Meer, and G. Bleijenberg, "Chronic fatigue syndrome – Revisited," *Bangladesh Journal of Medical Science*, vol. 15, no. 3, pp. 326–328, 2016.
- [85] Y. L. Wu, L. Y. Chang, H. C. Lee, S. C. Fang, and P. S. Tsai, "Sleep disturbances in fibromyalgia: a meta-analysis of case-control studies," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 96, pp. 89–97, 2017.
- [86] B. Cherry, M. Ruiz, P. Langmesser et al., "Poor sleep negatively impacts pain, mood and quality of life in adults with fibromyalgia," *Innovation in Aging*, vol. 1, no. suppl_1, pp. 147–148, 2017.
- [87] M. T. Smith, M. L. Perlis, M. S. Smith, D. E. Giles, and T. P. Carmody, "Sleep quality and presleep arousal in chronic pain," *Journal of Behavioral Medicine*, vol. 23, no. 1, pp. 1–13, 2000.
- [88] T. Cunningham, K. Hoy, and C. Shannon, "Does childhood bullying lead to the development of psychotic symptoms? A meta-analysis and review of prospective studies," *Psychosis*, vol. 8, no. 1, pp. 48–59, 2016.
- [89] J. H. Bourke, R. M. Langford, and P. D. White, "The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 78, no. 3, pp. 228–236, 2015.
- [90] J. Multanen, A. Häkkinen, P. Heikkinen, H. Kautiainen, S. Mustalampi, and J. Ylinen, "Pulsed electromagnetic field therapy in the treatment of pain and other symptoms in fibromyalgia: a randomized controlled study," *Bioelectromagnetics*, vol. 39, no. 5, pp. 405–413, 2018.
- [91] C. Udina-Cortés, J. Fernández-Carnero, A. A. Romano et al., "Effects of neuro-adaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia: a prospective, randomized, double-blind study," *Medicine*, vol. 99, no. 51, Article ID e23785, 2020.
- [92] M. Freidl, S. P. Spitzl, W. Prause et al., "The stigma of mental illness: anticipation and attitudes among patients with epileptic, dissociative or somatoform pain disorder," *International Review of Psychiatry*, vol. 19, no. 2, pp. 123–129, 2007.
- [93] S. Frissa, S. L. Hatch, N. T. Fear, S. Dorrington, L. Goodwin, and M. Hotopf, "Challenges in the retrospective assessment of trauma: comparing a checklist approach to a single item trauma experience screening question," *BMC Psychiatry*, vol. 16, no. 1, pp. 20–29, 2016.
- [94] A. Danese and C. S. Widom, "Objective and subjective experiences of child maltreatment and their relationships with psychopathology," *Nature Human Behaviour*, vol. 4, no. 8, pp. 811–818, 2020.
- [95] J. Thorpe, B. Shum, R. A. Moore, P. J. Wiffen, and I. Gilron, "Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, no. 2, Article ID CD010585, 2018.
- [96] W. Häuser and G. Jones, "Psychological therapies for chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome," *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 33, no. 3, Article ID 101416, 2019.

Estudio II: Augmentation of EMDR with multifocal transcranial current stimulation (MtCS) in the treatment of fibromyalgia: study protocol of a double-blind randomized controlled exploratory and pragmatic trial

Gardoki-Souto et al. *Trials* (2021) 22:104
<https://doi.org/10.1186/s13063-021-05042-w>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access

Augmentation of EMDR with multifocal transcranial current stimulation (MtCS) in the treatment of fibromyalgia: study protocol of a double-blind randomized controlled exploratory and pragmatic trial



I. Gardoki-Souto^{1,2,3}, O. Martín de la Torre⁴, B. Hogg^{1,2,3}, D. Redolar-Ripoll⁴, A. Valiente-Gómez^{1,2,3,5}, L. Martínez Sadurni⁶, J. M. Blanch⁷, W. Lupo¹, V. Pérez^{2,3,5}, J. Radua^{8,9,10}, B. L. Amann^{1,2,3,5} and A. Moreno-Alcázar^{1,2,3*} 

Abstract

Background: Fibromyalgia (FM) is a generalized, widespread chronic pain disorder affecting 2.7% of the general population. In recent years, different studies have observed a strong association between FM and psychological trauma. Therefore, a trauma-focused psychotherapy, such as eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), combined with a non-invasive brain stimulation technique, such as multifocal transcranial current stimulation (MtCS), could be an innovative adjunctive treatment option. This double-blind randomized controlled trial (RCT) analyzes if EMDR therapy is effective in the reduction of pain symptoms in FM patients and if its potential is boosted with the addition of MtCS.

Methods: Forty-five patients with FM and a history of traumatic events will be randomly allocated to Waiting List, EMDR + active-MtCS, or EMDR + sham-MtCS. Therapists and patients will be kept blind to MtCS conditions, and raters will be kept blind to both EMDR and MtCS. All patients will be evaluated at baseline, post-treatment, and follow-up at 6 months after post-treatment. Evaluations will assess the following variables: sociodemographic data, pain, psychological trauma, sleep disturbance, anxiety and affective symptoms, and wellbeing.

Discussion: This study will provide evidence of whether EMDR therapy is effective in reducing pain symptoms in FM patients, and whether the effect of EMDR can be enhanced by MtCS.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT04084795. Registered on 2 August 2019.

Keywords: Fibromyalgia, Eye movement desensitization and reprocessing, Multifocal transcranial current stimulation, Psychological trauma, Pain, Randomized controlled trial

* Correspondence: amoreno.centreforum@gmail.com

¹Centre Forum Research Unit, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar, C/ Lluís 410, 08019 Barcelona, Spain

²Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain (CP) disorder characterized by generalized and widespread pain, sleep disturbance, fatigue, cognitive dysfunction, and affective symptoms. The average prevalence of FM worldwide is 2.7%, affecting mainly female patients [1]. Although the etiology of FM remains unknown, it is currently conceptualized as a disorder involving the sensitization of the central nervous system (CNS) and impairments in endogenous pain inhibitory mechanisms, with genetic, hormonal, and immunological factors playing a role [2]. Different risk factors associated with FM onset have been highlighted, including the presence of traumatic experiences such as sexual and physical abuse, chronic stress, and adverse lifetime events [3–5]. In fact, post-traumatic stress disorder (PTSD) is considered an important and frequently present comorbidity in patients suffering from FM [6, 7], although it is often not given priority as a treatment objective. While the mechanism which links adverse events to FM development is not fully understood, evidence shows that allodynia and hyperalgesia can be stress-induced [8], and psychological trauma is thought to lead to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, linked to the aberrant cortisol secretion and epigenetic mechanisms [3, 4]. Therefore, psychological therapies focused on adaptive processing of traumatic experiences may improve both somatic and psychological symptoms and could be an innovative treatment option for FM.

Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) is a relatively new integrative psychotherapeutic approach developed by Francine Shapiro in the 1980s. It has been recognized by the World Health Organization as a first-line therapeutic tool for PTSD [9] due to its efficacy in reducing clinical symptoms, evidenced in several meta-analyses in both adults [10–14] and children and adolescents [15, 16]. Additionally, EMDR has shown its clinical applicability in the treatment of other pathologies, such as addictions [17], depression [18], anxiety [19], and CP [20]. In this last case, to date seven randomized controlled trials (RCT) have investigated the efficacy of EMDR in different conditions of CP: chronic pain [21, 22], migraine headaches [23], chronic back pain [24], pain due to rheumatoid arthritis [25], acute pain after abdominal surgery [26], and pain due to FM or diffuse chronic pain [27]. These studies showed EMDR significantly reduced pain levels in comparison with TAU [21, 24–26] and in comparison with other treatment options, for example, standard pharmacology [23], guided imagery [25], or eclectic therapy [27]. However, the studies on this topic are few and contain methodological biases, such as a lack of active control subjects, variability in PTSD and depression diagnoses, and the high associated comorbidity.

Given the complex etiology of FM, combining psychotherapy with other treatment options might increase the effectiveness of the treatment and maximize therapeutic success. Due to the key role that CNS sensitivity plays in FM, pioneering non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques, such as transcranial direct current stimulation (tDCS), are increasingly being investigated, as these can modify neural activities related to pain. This neurophysiological technique represents a promising intervention option, given its capacity to modulate cerebral excitability in a safe, not invasive, and painless manner [28]. The principal mechanism of action of tDCS is a subthreshold modulation of neuronal membrane potentials, modifying cortical excitability and activity dependent on the current direction of flow through the target neurons [29]. Based on this, tDCS modulates spontaneous neuronal activity without generating activity changes in resting neuronal networks [30], its effects depending on the previous state of physiological basal activity of the region of interest [31].

There is increasing evidence which shows that, in addition to psychotherapeutic and pharmacologic interventions, tDCS is useful in treating FM and CP in terms of inducing pain relief and improving quality of life [32–46]. Interestingly, tDCS can also increase the therapeutic potential of other therapies when used in conjunction with them [47]. In this regard, a recent review has shown that the combination of tDCS with cognitive therapies, such as cognitive control therapy (CCT), increases its benefits when used for treating depressive disorders [47].

Taking into account the information presented above, we hypothesize that the combination of a trauma-focused therapy, such as EMDR, combined with tDCS targeted in the left dorsolateral prefrontal cortex (IDLDFC), could be a useful therapeutic option [48] for the treatment of patients with FM. The main reasons for selecting the IDLDFC are: (1) this region is critical in the regulation of the limbic system, implicated in emotion, which is hyperactivated in traumatized patients [49]; (2) it has been seen to be relatively hypoactivated in patients with depression [49–51], anxiety disorders [50, 51], and PTSD [52]; (3) there is a proved efficacy of IDLDFC tDCS in the treatment of resistant and non-resistant depression [47, 52], which suggests that FM patients will also benefit due to their comorbidities; (4) the IDLDFC also plays a central role in executive functions [53], and tDCS has the potential to improve cognitive functions associated with cortical plasticity, such as therapy-related learning processing [54].

Although in two studies it was found that the application of tDCS on the IDLDFC was generally less effective in reducing pain in FM patients compared to the application of stimulation on the primary motor cortex [35,

41], other studies were able to demonstrate a short-term efficacy in terms of pain and life quality [43], pain and fatigue [46], and pain and improvement in executive attention and orientation [42]. In all the studies mentioned, the stimulation applied over IDLPFC was anodal.

Regarding the mechanisms underlying the effects of DLPFC/tDCS, while no studies have specifically explored them, it is plausible that the cognitive and affective effects of DLPFC stimulation could be induced through the connections with the limbic system (fronto-limbic network) [55], whilst the effects on pain relief could be due to connectivity with the diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) pathways that are involved in the inhibitory modulation of nociceptive input [56, 57].

Recently, multifocal transcranial current stimulation (MtCS) devices have been used to achieve more focal stimulation of specific cortical targets, because they use smaller electrodes compared to tDCS devices. Different methods have been designed to optimize the configuration of MtCS montage for stimulation of brain networks, represented by spatially extended cortical targets [58]. In this sense, MtCS could be more effective in modifying the functioning of the networks that are altered in patients with FM [55–57]. Previous studies with tDCS in FM have focused on the DLPFC; however, the effects of modulating the activity of this area with MtCS have not yet been explored.

Methods/design

Aims

The main objective of the study is to analyze whether EMDR therapy is effective in the reduction of pain symptoms in FM patients, and if its potential is boosted with the addition of MtCS. As secondary objectives, the study will analyze whether EMDR therapy is effective in reducing psychological trauma symptoms and comorbid symptoms of anxiety and depression, and in improving sleep quality and patient wellbeing, and if these effects are boosted by the addition of MtCS.

Study design

Within a double-blind randomized controlled design, patients will be randomized to (1) Waitlist Condition, (2) EMDR + active-MtCS (20 sessions), or (3) EMDR + sham-MtCS (20 sessions). All subjects will continue to receive their treatment as usual (TAU), regardless of the group to which they have been assigned during the study. If a participant does not attend 3 sessions consecutively, she will be withdrawn from the study. Psychotherapists and patients will be kept blind for MtCS treatment conditions until the end of the trial, and raters will be kept blind to both EMDR and MtCS conditions. It is not possible for patients to be blind to the EMDR condition due to its use of bilateral stimulation. The

experimental condition assigned to the participants will only be revealed if the patient abandons the study. Otherwise, the blind condition will be maintained until the end of the study. All patients will be clinically evaluated at baseline, at post-treatment, and at 6 months from post-treatment as follow-up.

Figure 1 shows a flow chart of the progress of the study.

Research setting

This multicenter collaborative project will involve the participation of the Centre Fòrum Research Unit of Parc de Salut Mar as the entity responsible for coordinating the study and carrying out the evaluations, the Rheumatology Department of Parc de Salut Mar for patient diagnosis and referral to the study, the Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) for randomization and data base management, and the Cognitive NeuroLab of Open University of Catalonia (UOC) for MtCS. External accredited EMDR psychotherapists, who have extensive experience and have received specific training for this study, will carry out the therapy, with supervision from the Centre Fòrum Research Unit (Barcelona, Spain). The study has been approved by the Ethics Committee of the IMIM, Parc de Salut Mar (2019/8772/1). All participants will sign the informed consent prior to enrollment in the baseline visit. Since this study involves a low-risk intervention, a Data Monitoring Committee will not be considered. Any deviation from the initial protocol will be communicated to the Ethics Committee through an official statement as well as to the Clinical Trials register.

Participants

The patient sample will consist of 45 females who have been diagnosed by the Rheumatology Department of Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain, through a clinical interview aligned with the 2016 American College of Rheumatology criteria for FM. Patients with this diagnosis will be referred from the Rheumatology Department, Anxiety Disorders Unit, Adult Mental Health Centers, and other departments of Parc de Salut Mar. When a participant meets the study criteria, she will be informed about the study and asked whether she would like to participate. Once she accepts, the raters will contact her to schedule the baseline visit and then she will be randomized to one of the groups. Inclusion criteria will be as follows: (1) aged between 18 and 70 years, (2) mean pain score of at least 4 on the visual analog scale for pain (VAS pain ≥ 4) in the 2 weeks preceding the clinical trial, (3) presence of one or more traumatic events causing current trauma-related symptoms (detection of at least one traumatic event using the EGEP-5 initial list of traumatic events, and the Impact of Events Scale-Revised ≥ 1

| | STUDY PERIOD | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Enrollment | Allocation | Close-out | | |
| | <i>t</i> ₁ | 0 | <i>t</i> ₂ | <i>t</i> ₃ | <i>t</i> ₄ |
| TIMEPOINT** | <i>t</i> ₁ | 0 | <i>t</i> ₂ | <i>t</i> ₃ | <i>t</i> ₄ |
| ENROLMENT: | | | | | |
| Eligibility screen | X | | | | |
| Informed consent | X | | | | |
| ASSESSMENTS: | | | | | |
| VAS pain | X | | X | X | |
| PDI | X | | X | X | |
| FIQ | X | | X | X | |
| CTQ | X | | | | |
| EGEP-5 | X | | X | X | |
| Holmes & Rahe social adjustment scale | X | | | | |
| IES-R | X | | X | X | |
| SUD | X | | X | X | |
| DES | X | | X | X | |
| SDQ-20 | X | | X | X | |
| MINI | X | | | | |
| HADS | X | | X | X | |
| AIS | X | | X | X | |
| SWLS | X | | X | X | |
| INTERVENTIONS: | | | | | |
| EMDR +MiCS-active | | X | | | |
| EMDR +MiCS-sham | | X | | | |
| Waitlist condition | | X | | | X |

Fig. 1 SPIRIT flow diagram: Schedule of enrollment, interventions and assessments. *t*₁ = baseline evaluation; 0 = randomization process; *t*₂ = post-treatment evaluation; *t*₃ = follow-up evaluation; *t*₄ = waitlist group participants receive treatment; VAS pain = visual analogue scale for pain; PDI = Pain Disability Index; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire; PTSD = Post-traumatic Stress Disorder; EGEP-5 = Evaluación General del Estrés Postraumático; IES-R = Impact Event Scale-Revised; SUD = Subjective Units of Distress; DES = Dissociative Experiences Scale; SDQ-20 = Somatoform Dissociation Scale; MINI = MINI International Neuropsychiatric Scale; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; AIS = Athens Insomnia Scale; SWLS = Satisfaction With Life Scale

to assess the symptoms related to the traumatic event), (4) current clinical symptoms of depression and/or anxiety (Hospital Anxiety and Depression Scale ≥ 8), (5)

stable medication regimen over the previous 2 weeks, and (6) met internationally established tDCS safety criteria [59]. Exclusion criteria will be as follows: (1)

comorbid autoimmune or chronic inflammatory disease, (2) neurological or serious medical diseases, (3) bipolar disorder, schizoaffective disorder, or schizophrenia, (4) suicidal ideation, (5) previous EMDR therapy, (6) substance abuse/dependency within 1 month prior to participation (except for nicotine abuse/dependency), (7) pending FM-related litigation or disability, (8) metallic implants in the head, or (9) pregnancy.

Randomization

The main analysis will be the comparison between patients assigned to EMDR vs those not assigned to EMDR. The secondary analysis, only amongst patients assigned to EMDR, will be the comparison between patients assigned to active-MtCS vs patients assigned to sham-MtCS. Therefore, the individuals will not randomly be assigned to one of the three arms. Instead, the patients meeting the inclusion criteria will be randomized twice: first to EMDR vs non-EMDR, and then those in the EMDR group to active-MtCS or sham-MtCS. For the sake of brevity, only the randomization to EMDR vs non-EMDR is described here, because the randomization to active-MtCS vs. sham-MtCS is identical. The variables used for the randomization will be age, educational level, and pain intensity score. The first two patients will be randomly allocated to EMDR with $p = 2/3$. For each subsequent patient, the following biased coin algorithm will be applied: if a group includes at least two more patients than it would have to have to maintain the ratio 2 EMDR / 1 control, the patient will be randomly assigned to the other group with $p = 0.6$. Otherwise, there will be a simulation of the new patient as it was allocated to EMDR and calculate the between-group standardized difference in pain intensity variable, then simulate that the new patient is allocated to non-EMDR and recalculate the difference, and finally randomly allocate the patient to the group associated to the smallest difference with $p = 0.6$. This strategy decreases prognostic imbalances between groups because it decreases differences in potential co-founders, yet still includes randomization.

Once the randomization group has been obtained, the principal investigator (PI) of the study will inform the participants accordingly. If the participants have been assigned to the EMDR group, the coordinator will also contact the therapist responsible of the treatment.

Interventions

Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)

EMDR therapy will consist of a maximum of 20 individual 60-min sessions of psychotherapy, principally using the EMDR protocol for FM [60]. This protocol begins by gathering information about all aspects of the patient related to FM (phase 1) and helps create a hierarchy of the targets that are going to be processed during the

sessions (phase 2). The following phases (3 to 8) follow the same steps as the EMDR Standard protocol [61]. The protocol is briefly described below:

1. Patient history: The therapist collects information about the patient's biography in relation to the following aspects: history of FM, psychological trauma history, pain as a trauma, and pain triggers. These memories will be therapeutic targets in the following sessions. Treatment aims will be agreed between the patient and therapist.
2. Preparation: The patient will receive an explanation of the EMDR approach and how the therapy functions. The therapist will get to know the patient's personal resources and check the patient's preferences with regard to bilateral stimulation. If eye movements are not well tolerated, tapping or auditory tones will be used. Positive resources for emotional regulation and self-care will be installed.
3. Assessment: The therapist will help the patient focus on a traumatic event selected from the first phase. The patient will select the image that represents the most traumatic part of the event and the positive and negative cognitions associated with the memory, as well as the validity given to these cognitions using the Validity of the Cognition Scale (VoC; ranging from 1 signifying "completely false" to 7 signifying "completely true"). Emotions, sensations in the body, and the level of distress generated by the memory will also be registered by using the Subjective Units of Disturbance scale (SUD; ranging from 0 indicating "neutral or no distress" to 10 indicating "maximum distress").
4. Memory desensitization: The patient will focus on the traumatic image and will associate it with the negative cognition, emotions, and bodily sensations reported in the previous phase. At the same time, the therapist will apply bilateral stimulation and the patient will observe any changes. After every set, the patient will inform the therapist about every change that has occurred. The role of the therapist will be to guide and accompany the patient during the processing until the SUD reaches 0.
5. Installing the positive cognition: The patient now focuses on the original memory and is asked to associate it with the positive cognition identified in the third phase. Bilateral stimulation will also be used to install the cognition.
6. Body scan: When the fifth phase is done, the patient will be asked to keep the memory and positive cognition in mind, and to scan their body for any sensations. If there is any negative sensation, bilateral stimulation will be applied until the sensation disappears. If there are only positive

sensations, these will be installed through sets of bilateral stimulation.

7. Closure: When the session finishes, the therapist will explain that in the following days new material (such as new associations or memories) can arise, in which case the patient should register it for the following session.
8. Reevaluation: In the next session, the therapist will assess the state of the distress caused by the memory processed during the last session. If the memory has been correctly processed and no longer causes distress, the therapist will then proceed to treat other memories following the same protocol.

When a patient appears to suffer intense pain during the regular EMDR session, and the pain is threatening the patient's processing, the CP protocol [62] will be used. Here, the target chosen is the current pain referred to by the patient. The main differences between the FM and the Pain protocols are the following: in phase 3, the patient must describe the pain felt and draw a representation of it, as well as assigning it personal characteristics; after phase 6, when improvements in levels of pain occur, the patient alongside the therapist will build a positive resource in order to reinforce the positive progress. It will then be followed by phases 7 and 8 of the standard protocol mentioned. Below is a brief description of the CP protocol:

1. Check that the patient's pain is at a tolerable level by asking the patient to make a subjective assessment of their pain, evaluating their attitude to it, and ensuring that their pain is sufficiently controlled.
2. The medical diagnosis and the patient's attitude toward it, including degree of acceptance, are reviewed.
3. The targets for EMDR reprocessing, and the treatment objectives (for example, pain relief or greater control over pain), are identified and put in order of priority and used to draw up a treatment plan. As pain is in many cases related, either directly or indirectly, to a traumatic or stressful event, these are treated first using the standard EMDR protocol explained above.
4. Next, each pain point is treated separately with the goal of helping the patient to relax and to notice changes in pain sensations. Bilateral stimulation is applied while the patient focuses on either current pain or a memory of pain. After each set, the patient explains their pain experience, and whether changes have occurred in the severity of the pain, its type, or where it is felt. The sets of bilateral

stimulation are continued until the patient notices a positive change.

5. Finally, the patient is assisted in developing psychological pain management resources, achieved by the cognitive integration of the positive changes in pain sensations. First, the positive change is linked to an image, and this is reinforced through sets of bilateral stimulation. The patient then chooses a word to associate with the positive change, and this is reinforced through further sets of bilateral stimulation. The patient can then bring to mind the positive image and associated word and self-apply bilateral stimulation when they feel pain in the future, thus giving the patient pain management resources.

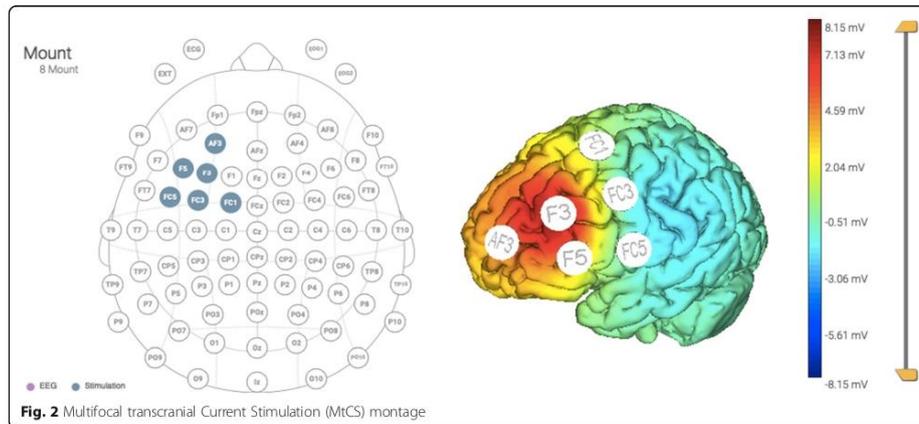
It is important to mention that this psychological intervention does not usually cause any risk to the health of the participants. However, due to remembering and reprocessing past traumatic experiences, it is possible that emotional discomfort will be felt during the evaluation and the therapeutic sessions. This discomfort usually disappears before the end of a session or, in exceptional cases, can also continue in the following day. If the discomfort continues, a new session with the patient should be immediately scheduled to assist her.

Should adverse effects other than those related to emotional discomfort from the therapeutic sessions occur, these shall be reported to the PI of the project. Additionally, if it is likely considered that EMDR was the cause, they will also be reported to the Ethics Committee department and relevant regulatory bodies, as required, indicating expectedness, seriousness, severity, and causality. However, as no problems that are detrimental to the participant are anticipated, no interim analyses or formal stopping rules have been planned.

Throughout the duration of the study, no participant may receive trauma-focused therapy sessions in parallel.

Multifocal transcranial Current Stimulation (MtCS)

Multifocal transcranial Current Stimulation (MtCS) montage (F3 anodal; AF3, FC1, FC3, FC5, F5, return) will be used with the anode over the IDLPFC. This montage, guided by StarStim[®] computational modeling data (see Fig. 2), was planned with the intention of enhancing the activity of the IDLPFC. Active stimulation will consist of 2 mA MtCS for 20 min applied immediately before EMDR sessions. The same protocol and montage will be used for sham stimulation, but the protocol will be implemented by ramping down (slowly) the current immediately after the ramp up period, and by ramping up (slowly) the current right before the final ramp down portion of the session. This way, the subject will feel the ramp up and ramp down events, but will not receive a



significant dose of stimulation. Thus, the patient will believe she is being stimulated normally, but there should not be any real effects, in order to control for placebo effects of the MtCS treatment. The device used will be the StarStim[®], which is a wireless hybrid EEG/tCS 8-channel neurostimulator system. StarStim[®] is currently classified as an investigational device under US federal law.

In the case of patients who have been prescribed medication with effects on the nervous system, such as antidepressants, anxiolytic drugs, anticonvulsants or atypical antipsychotics, an individualized follow-up of the clinical outcomes will be carried out to ensure that there is no interaction with the brain stimulation [28]. Although the application of MtCS is painless, in the event that a participant, due to her medical condition, feels marked pain or very significant discomfort due to the application of the stimulation and asks to stop the stimulation, this decision will be respected and the participant will receive EMDR treatment only. Again, if other different adverse effects than those mentioned above occur, they will be reported to the PI, and, in the event they are considered to be related to MtCS, also to the Ethics Committee department and relevant regulatory bodies as required, indicating the expectedness, seriousness, severity, and causality of the adverse effect. However, as has been mentioned previously, no problems that are detrimental to the participant are anticipated, meaning no interim analyses or formal stopping rules have been planned.

During the time of the study, no participant may receive MtCS sessions in parallel.

Waitlist condition

The patients allocated to this condition will follow their usual treatment without receiving any other additional

therapy. Treatment as usual consists of regular visits with the rheumatologist, psychiatrist, and general practitioners, who are responsible for prescribing and monitoring the pharmacological treatment, principally in form of analgesics such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, paracetamol, and/or gabapentin, but also antidepressant drugs and anxiolytics/hypnotics. Health psychoeducation by the nursing service and therapeutic physical exercise are also included in the waitlist condition. The patients from the waitlist condition group will be offered 10 sessions of EMDR therapy when their participation in the research project has finished. This has been decided for ethical reasons, but also with the aim that participants in the waitlist condition complete the study and thus the dropout rate in this arm can be reduced.

Outcomes

Demographic and clinical variables will be collected through a clinical interview using the medical history of the patients and a specific Case Report Form (CRF) designed for the study which will include age, educational level, personal and family history, drug use, current pharmacological treatment and previous psychological treatment. We will also use the MINI International Neuropsychiatric Interview [63], Spanish validation [64] to explore the principal psychiatric disorders from Axis I of DSM-IV and CIE-10.

Pain intensity will be assessed using the following scales:

1. Visual Analog Scale for pain (VAS pain) [65]: The VAS Pain consists of a straight horizontal line, usually 10 cm long, anchored between 2 verbal

descriptors: “No pain” on the left side and “Unbearable pain” on the right. Scores are interpreted as follows: no pain (0–2), mild pain (2–4), moderate pain (4–6), severe pain (6–8), and maximum pain (8–10). This measure assesses the intensity of the perceived pain over the last 2 weeks.

2. Pain Disability Index (PDI) [66], Spanish validation [67]. The PDI contains a list of 7 life categories that can be disrupted by chronic pain: family and home responsibilities, recreation, social activity, occupation, sexual behavior, self-care, and life-support activity. For each category there is a score from 0 to 10, higher scores mean greater disruption.
3. Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) [68], Spanish validation [69]. The FIQ is a 10-item self-administered scale for measuring physical impairment due to FM over the last week. Higher scores indicate greater impact in functioning.

Psychological trauma and trauma-related symptoms will be evaluated using the following scales:

1. Global Evaluation of Post-traumatic Stress (EGEP-5) [70]. The EGEP-5 is a 55-item clinician-applied scale to determine current PTSD diagnosis, based on DSM-V criteria. There are three different sections: presence of traumatic events, symptoms, and functioning. The scale can determine a diagnosis of PTSD, specifying the presence of dissociative symptoms (depersonalization and derealization) and delayed expression.
2. The Impact of Events Scale-Revised (IES-R) [71], Spanish validation [72]. The IES-R contains 22 items scored on a 5-point Likert scale, resulting in a score on 3 subscales (intrusion, avoidance and hyperarousal), with a total score ranging from 0 to 88. Higher scores represent greater distress. It measures the distress caused by a specific stressful life event over the previous 7 days.
3. The Holmes-Rahe Life Stress Inventory [73], Spanish validation [74]. This scale lists 43 possible stressful life events, each with a respective score. Global scores under 150 indicate low levels of stress, scores between 150 and 299 indicate a 50% risk of stress-related disorders and scores above 300 represent an 80% risk of suffering from stress [73].
4. The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) [75], Spanish validation [76]. The CTQ is a self-applied scale which includes a 28-item test that measure 5 types of childhood maltreatment: emotional, physical and sexual abuse, and emotional or physical neglect. A 5-point Likert scale (from 1 to 5) is used for the responses which range from “never true” to

“very often true.” The final scores provide a severity score for each subscale from “none to minimal,” “low to moderate,” “moderate to severe,” and “severe to extreme.”

5. Dissociative Experiences Scales (DES) [77], Spanish validation [78]. The DES consists of 28 questions about different experiences related to dissociation, excluding when the subject has been intoxicated. This test is scored by summing the percentage score given in answer to each question (from 0 to 100) and then dividing by 28. A total score higher than or equal to 30 corresponds with high levels of dissociation.
6. Somatoform Dissociation Questionnaire 20 (SDQ-20) [79], Spanish validation [80]. The SDQ-20 is a 20-item self-report questionnaire measuring somatoform dissociation. Items refer to somatic symptoms and then ask if there is a known cause for them. The items are answered on a 5-point Likert scale and the symptoms with no known cause are summed to achieve the total score.

Anxiety and depression will be assessed using the following scale:

1. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [81], Spanish validation [82]. The HAD was created for detecting the presence of anxious and depressive disorders. It contains 14 items, 7 for each of the subscales (anxiety and depression), which can be rated from 0 to 3. A punctuation higher or equal to 11 indicates presence of affective disorder.

Quality of sleep will be assessed using the following scale:

1. Athens Insomnia Scale (AIS) [83], Spanish validation [84]. The AIS is a self-administered scale based on the ICD-10 criteria for insomnia. It measures sleep difficulties suffered over the previous three nights. It consists of 8 items evaluating sleep induction, awakenings during the night, final awakening, total sleep duration, sleep quality, wellbeing, functioning capacity, and sleepiness during the day. It is scored from 0 to 24 and higher scores mean greater difficulties.

Wellbeing will be assessed using the following scale:

1. Satisfaction With Life Scale (SWLS) [85], Spanish validation [86]. The SWLS is a 5-item self-administered scale measuring global cognitive judgment of satisfaction with one’s life. The items can

Table 1 Measurements to evaluate pain and FM impact

| Clinical variable | Measurement interview/self-report | t ₁ Baseline | t ₂ Post-treatment 6 months | t ₃ Follow-up 12 months |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|--|
| Pain intensity | VAS pain | x | x | x |
| Pain disability | PDI | x | x | x |
| FM impact | FIQ | x | x | x |

VAS *pain* Visual Analog Scale for pain, PDI Pain Disability Index, FIQ Fibromyalgia Impact Questionnaire

be rated from 1 to 5, and lower scores indicate lower satisfaction.

All patients will be clinically evaluated at baseline/enrollment (t_1), post-treatment (t_2), and follow-up evaluation at 6 months from post-treatment (t_3) (see Tables 1, 2, and 3). Personal participant data will be numerically coded and kept in a database in the Centre Forum Research Unit, who will be responsible for data maintenance and safety. Only the researchers involved in this trial will have access to this data. The database will contain the information of both the participants who finish the study as well as those who drop out, along with the corresponding causes for not completing the study. The Centre Forum Research Unit will be responsible for creating and maintaining the database.

Sample size calculation

The main tests of the study will consist of assessing whether patients assigned to EMDR show different levels in the pain intensity variable using a standard formula for two-tailed t -tests. The total sample size required to detect large to very large effect size differences (Cohen's $d \geq 1$) between two groups with a significance level of 0.05 and statistical power of 80% is 13 and 26. Assuming 15% dropouts, we will aim to randomize 45 patients, i.e., 15 + 30, so that after removing ~ 15% dropouts we would have approximately 13 + 26.

Data analysis

The distribution of the sociodemographic and clinical variables between groups at baseline will be summarized by descriptive statistics. We will use t -tests to compare pain levels at post-treatment and follow-up between groups (Waitlist vs EMDR; active-MtCS vs sham-MtCS). In order to avoid regression toward the mean and confusion effects, baseline levels of pain will be added as covariates, as well as age, depression and anxiety severity and number of years of education. Due to the sample size, no further analysis is expected. The statistical software used for the analysis will be R. For the principal statistical analysis, an intention to treat (ITT) analysis will be used, and multiple imputation for losses at follow-up. The dataset analyses during the current study will be available from the corresponding author on reasonable request.

Discussion

This scientific paper presents the first protocol of a double-blind RCT to investigate whether EMDR is effective in the treatment of FM and its comorbid symptoms, and if its potential is boosted with the addition of MtCS. Patients with FM can be a great clinical challenge for healthcare professionals, due to their high comorbidities and unexplained symptoms [87, 88]. The etiology of FM is poorly understood [3], consequently leading to an erroneous interpretation of the disorder and its manifestations, resulting in a pattern of excessive and non-beneficial therapy [89]. Patients usually feel frustrated about their treatment options [90] and dissatisfied with the support

Table 2 Measurements to evaluate psychological trauma symptoms

| Clinical variable | Measurement interview/self-report | t ₁ Baseline | t ₂ Post-treatment 6 months | t ₃ Follow-up 12 months |
|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|--|--|
| Childhood trauma | CTQ | x | | |
| PTSD | EGEP-5 | x | x | x |
| Life events | The Holmes-Rahe Life Stress Inventory | x | | |
| Trauma impact | IES-R | x | x | x |
| Distress associated to event | SUD | x | x | x |
| Dissociation | DES | x | x | x |
| Somatoform dissociation | SDQ-20 | x | x | x |

CTQ Childhood Trauma Questionnaire, PTSD Post-Traumatic Stress Disorder, EGEP-5 Global Evaluation of Post-Traumatic Stress, IES-R Impact Event Scale-Revised, SUD Subjective Units of Distress, DES Dissociative Experiences Scale, SDQ-20 Somatoform Dissociation Scale

Table 3 Measurements to evaluate clinical symptoms, insomnia, and quality of life

| Clinical variable | Measurement interview/self-report | t ₁ Baseline | t ₂ Post-treatment 6 months | t ₃ Follow-up 12 months |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|--|
| Comorbidity | MINI | x | | |
| Anxiety | HADS-A | x | x | x |
| Depression | HADS-D | x | x | x |
| Insomnia | AIS | x | x | x |
| Quality of life | SWLS | x | x | x |

MINI MINI International Neuropsychiatric Scale, HADS-A Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety, HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression, AIS Athens Insomnia Scale, SWLS Satisfaction With Life Scale

received: 38% of FM patients in Spain state that the public health system is the entity which gives them the least support, despite 72% of the FM patients only visiting doctors within this system. This lack of satisfaction with current diagnostic and treatment options could explain why 87% of FM patients prioritize scientific research as the means to a painless future [91]. It is the duty of researchers and clinicians to study precipitators and susceptible populations to build beneficial therapy protocols [4], and thus it is imperative to recognize the evidence showing the importance of the psychological trauma as a trigger in the development, maintenance, and chronification of FM, and provide suitable therapeutic options to address this.

This protocol is innovative in combining the EMDR approach for treating psychological trauma and reducing pain levels with MtCS. This approach should also help treat comorbidity, which, according to the results of recently published works, may also improve FM symptoms [89, 92–94]. The stress-related antecedents of FM include early-life traumas, PTSD, depression, anxiety, and major life stress [95]. Therefore, since traumatic events can predispose individuals to FM, mood, and anxiety disorders and influence mental and physical health [91, 94], the interventions appearing in this protocol seem beneficial.

Although there are several studies showing high comorbidity between FM and PTSD [4], very few studies have been carried out testing interventions targeting trauma-related comorbidity, and those which exist are of low quality [4], due to factors such as a lack of control subjects, variability in PTSD and depression diagnoses, and the high associated comorbidity [6]. Thus, this study will be a useful addition to the extant literature, and it will shed light on the possibility of developing a larger RCT using a new psychotherapeutic approach for the treatment of FM.

Limitations

Some limitations of our trial have been taken into account. Firstly, the lack of control regarding drug treatment is a potential source of bias. To partly overcome this limitation, the current medication regimen should not be changed, as far as possible, once patients have been included in the study. Secondly, this study only

includes females. Further studies would be needed to see if the findings of this study can be replicated in the much lower proportion of male FM patients. Thirdly, this is an exploratory and pragmatic trial with a relatively small size, meaning findings will later need to be replicated in a larger sample. Finally, another possible limitation could be the scalability of the MtCS treatment.

Trial status

This is the first protocol version of the study. Recruitment began on 25 September 2019 and the plan was to finish this trial in December 2021. The COVID-19 pandemic, however, meant that the trial had to be suspended due to the impossibility of applying the intervention remotely. Once the current health situation permits it, our aim is to restart the trial from the beginning, to avoid bias in the results.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05042-w>.

Additional file 1. SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents.

Abbreviations

FM: Fibromyalgia; EMDR: Eye movement desensitization and reprocessing; MtCS: Multifocal transcranial current stimulation; TAU: Therapy as usual; RCT: Randomized controlled trial; CP: Chronic pain; PTSD: Post-traumatic stress disorders; HPA: Hypothalamic-pituitary adrenal; NIBS: Non-invasive brain stimulation; tDCS: Transcranial direct current stimulation; CCT: Cognitive control therapy; IDPFC: Left dorsolateral prefrontal cortex; DNIC: Diffuse noxious inhibitory controls; CRF: Case Report Form; VAS: Visual analog scale; PDI: Pain Disability Index; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; AIS: Athens Insomnia Scale; EGEF-5: Evaluación Global de Estrés Postraumático-5; IES-R: Impact of Event Scale-Revised; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; DES: Dissociative Experiences Scale; SDQ: Somatoform Dissociation Scale-20; SWLS: Satisfaction With Life Scale; ITT: Intention to treat; LOCF: Last observation carried forward

Acknowledgements

The investigators want to thank to the EMDR therapists (GR, AA, MC, and KC) for their future implications in the present project and to the Spanish EMDR Association for the training support. AMA wants to thank to "Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 46 to "Unitat de Recerca del Centre Fòrum"), Generalitat de Catalunya (Government of Catalonia)" for the recognition as an emerging research

group. VP wants to thank unrestricted research funding from "Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 134 to "Mental Health Research Group"), Generalitat de Catalunya (Government of Catalonia)". He acknowledges also the continuous support by the CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental), Madrid, Spain. None of the acknowledged funders have played a part in the study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; or in the decision of submitting the report for publication.

Authors' contributions

AMA had the idea of the project. IGS, VP, WL, BLA, and AMA contributed to the design of the study, OMT and DRR will apply MTCs stimulation to the patients. JR will carry out the randomization and all statistical analysis. IGS, BH, AVG, and LMS will blindly evaluate the participants. IGS wrote the first draft of the manuscript with the supervision of AMA and BLA. IGS, OMT, BH, DRR, AVG, LMS, JMB, WL, VP, JR, BLA, and AMA contributed to the revisions and modifications of the manuscript and all have approved the final version. No professional writers have been involved in the manuscript.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The principal researcher has both roles "sponsor and researcher".

Availability of data and materials

Personal data of the participant will be numerically coded and kept in a database at the Centre Forum Research Unit. Only the researchers involved in the trial will have access to this data; however, the dataset analysis of the current study will be available from the corresponding author upon reasonable request. When the study finishes and results are obtained, we will send a copy of the article in Spanish to all, together with a plain language summary, as well as providing individual feedback about progress during the study if any participant requests it. The results of the study will also be published in peer review journals, and national and international conferences. The datasets analyzed during the current study will be available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The study has been approved by the Ethics Committee of the Parc de Salut Mar (2019/8772/1). Data collection began after the Committee approved the study. All participants will sign the informed consent prior to enrollment in the baseline visit. The informed consent will be available from the corresponding author upon request. Details of the design of the trial can be also gathered from Supplementary Material (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials [SPIRIT] Checklist and Schedule of enrolment, interventions and assessments [SPIRIT] Flow diagram). The trial is registered at ClinicalTrials.gov, identifier: NCT04084795 (2nd of August of 2019).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

BLA is the Research Committee Chair of EMDR Europe and has been invited as speaker to various national and international congresses of EMDR. The other authors declare there are no competing interests in relation to the subject of study.

Author details

¹Centre Forum Research Unit, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Parc de Salut Mar, C/ Lluís 410, 08019 Barcelona, Spain. ²Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain. ³Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain. ⁴Cognitive NeuroLab, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain. ⁶Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions (INAD), Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain. ⁷Service of Rheumatology, Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain. ⁸Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain. ⁹Karolinska Institutet, Solna, Sweden. ¹⁰King's College, London, England.

Received: 11 May 2020 Accepted: 12 January 2021

Published online: 29 January 2021

References

1. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia: topical collection on fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
2. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Del Paso GAR. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychol Res Behav Manag.* 2019;12:117–27.
3. Burke NN, Finn DP, McGuire BE, Roche M. Psychological stress in early life as a predisposing factor for the development of chronic pain: clinical and preclinical evidence and neurobiological mechanisms. *J Neurosci Res.* 2017;95(6):1257–70.
4. Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):121–33.
5. Gündüz N, Polat A, Erzincan E, Turan H, Sade I, Tural U. Psychiatric comorbidity and childhood trauma in fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2018;64(2):91–9.
6. Cohen H, Neumann L, Halman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32(1):38–50.
7. 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(5):350–7.
8. Crettaz B, Marziniak M, Willeke P, Young P, Hellhammer D, Stumpf A, 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):e69460.
9. WHO. Guidelines for the management of conditions that are specifically related to stress. Geneva: World Health Organization; 2013. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85119/9789241505406_eng.pdf?sequence=1
10. Davidson PR, Parker KCH. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(2):305–16.
11. Seidler GH, Wagner FE. Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychol Med.* 2006;36(11):1515. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291706007963
12. Cusack K, Jonas DE, Forneris CA, Wines C, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016;43:128–41.
13. Chen L, Zhang G, Hu M, Liang X. Eye movement desensitization and reprocessing versus cognitive-behavioral therapy for adult posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *J Nerv Ment Dis.* 2015;203(6):443–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974059>
14. Chen YR, Hung KW, Tsai JC, Chu H, Chung MH, Chen SR, et al. Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(8):e103676.
15. Moreno-Alcázar A, Treen D, Valiente-Gómez A, Sio-Eroles A, Pérez V, Amann BL, et al. Efficacy of eye movement desensitization and reprocessing in children and adolescent with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychol.* 2017;8 Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2017.01750/full>
16. Rodenburg R, Benjamin A, de Roos C, Meijer AM, Stams GJ. Efficacy of EMDR in children: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2009;29(7):599–606.
17. Pilz R, Hartleb R, Konrad G, Reininghaus E, Untertriner HF. The role of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) in substance use disorders: a systematic review. *Fortschritte der Neurol Psychiatr.* 2017;85(10):584–91.
18. Wood E, Ricketts T, Parry G. EMDR as a treatment for long-term depression: a feasibility study. *Psychol Psychother Theory Res Pract.* 2018;91(1):63–78.
19. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Götlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30(4):183–92.
20. Tesarz J, Wicking M, Bernardy, Seidler GH. EMDR therapy's efficacy in the treatment of pain. *J EMDR Pract Res.* 2019;13(4):337–44.
21. Arias-Suárez N, Moreno-Pérez J, Redolar-Ripoll D, Hogg BM, Gardoki-Souto I, García-Guerrero F, Jaime-Cabrera S, Samper-Bernal D, Amann BL, Moreno-

- Alcázar A. EMDR versus treatment-as-usual in patients with chronic non-malignant pain: a randomized controlled pilot study. *J EMDR Pract Res.* 2020;14(4):190–205.
22. Estergard L. Eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of chronic pain, Doctoral dissertation: Walden University; 2008.
 23. Marcus SV. Phase 1 of integrated EMDR: an abortive treatment for migraine headaches. *J EMDR Pract Res.* 2008;2(1):15–25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc5&NEWS=N&AN=2008-09907-002>
 24. Gerhardt A, Leisner S, Hartmann M, Janke S, Seidler GH, Eich W, et al. Eye movement desensitization and reprocessing vs. treatment-as-usual for non-specific chronic back pain patients with psychological trauma: a randomized controlled pilot study. *Front Psychiatry.* 2016;7:1–10.
 25. Nla NG, Afrasiabfar A, Behnammoghadam M. Comparing the effect of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) with guided imagery on pain severity in patients with rheumatoid arthritis. *J Pain Res.* 2018;11:2107–13.
 26. Maroufi M, Zamani S, Izadikhah Z, Maroufi M, O'Connor P. Investigating the effect of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) on postoperative pain intensity in adolescents undergoing surgery: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2016;72(9):2207–17.
 27. Brennstuhl MJ, Tarquinio C, Bassan F. Utilisation de la thérapie EMDR-Eye Movement Desensitization and Reprocessing-dans le cadre de l'adoleur chronique: étude pilote. *Prat Psychol.* 2016;22(1):17–29.
 28. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016. *Brain Stimul.* 2016;9(5):641–61.
 29. Das S, Holland P, Frens MA, Donchin O. Impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) on neuronal functions. *Front Neurosci.* 2016;10:1–7.
 30. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron.* 2010;66(2):198–204.
 31. Antal A, Ambrus GG, Chaieb L. The impact of electrical stimulation techniques on behavior. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2014;5(6):649–59.
 32. Brighina F, Curatolo M, Cosentino G, De Tommaso M, Battaglia G, Sarzi-Puttini PC, et al. Brain modulation by electric currents in fibromyalgia: a structured review on non-invasive approach with transcranial electrical stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2019;13:1–14.
 33. Deus-Yela J, Soler MD, Pelayo-Vergara R, Vidal-Samsó J. Estimulación transcranial por corriente directa en la fibromialgia: Revisión sistemática. *Rev Neurol.* 2017;65(8):353–60.
 34. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain.* 2015;156(1):62–71.
 35. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natale L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3988–98.
 36. Jales Junior LH, Costa M d DL, Jales Neto LH, Ribeiro JPM, Freitas WJS d N, Teixeira MJ. Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Rev Dor.* 2015;16(1):37–42.
 37. Khedr EM, Oman EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: a double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimul.* 2017;10(5):893–901.
 38. Mendonça ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:68.
 39. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, Desouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD008208.
 40. Riberto M. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J.* 2011;5(1):45–50.
 41. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tuñik S, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract.* 2007;7(4):297–306.
 42. Silva AF, Zortea M, Carvalho S, Leite J, da Silva Torres IL, Fregni F, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–11.
 43. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tuñik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2009;2(3):353–61.
 44. Yoo HB, Ost J, Joos W, Van Havenbergh T, De Ridder D, Vanneste S. Adding prefrontal transcranial direct current stimulation before occipital nerve stimulation in fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2018;34(5):421–37.
 45. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2017;49(1):2–9.
 46. To WT, James E, Ost J, Hart J, De Ridder D, Vanneste S. Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *J Neural Transm.* 2017;124(7):799–808.
 47. Sathappan AV, Luber BM, Lisanby SH. The dynamic duo: combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;89:347–60.
 48. Chalah MA, Ayache SS. Noninvasive brain stimulation and psychotherapy in anxiety and depressive disorders: a viewpoint. *Brain Sci.* 2019;9(4):82.
 49. Moffa AH, Brunoni AR, Nikolov S, Loo CK. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(3):447–63.
 50. Hampstead BM, Briceño EM, Mascaro N, Mourdoukoutas A, Bikson M. Current status of transcranial direct current stimulation in posttraumatic stress and other anxiety disorders. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016;3(2):95–101.
 51. Kuo MF, Chen PS, Nitsche MA. The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(2):146–67.
 52. Mutz J, Edgcombe DR, Brunoni AR, Fu CHY. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:291–303.
 53. Imburgio MJ, Orr JM. Effects of prefrontal tDCS on executive function: methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia.* 2018;117:156–66.
 54. D'Urso G, Mantovani A, Micillo M, Priori A, Muscettola G. Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain Stimul.* 2013;6(3):465–7.
 55. Kregel J, Coppieters I, Depauw R, Malfliet A, Danneels L, Nijls J, et al. Does conservative treatment change the brain in patients with chronic musculoskeletal pain? A systematic review. *Pain Physician.* 2017;20(3):139–54.
 56. Ceko M, Bushnell MC, Gracely RH. Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms. *Pain Res Treat.* 2012;2012:585419.
 57. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):211.
 58. Ruffini G, Fox MD, Ripolles O, Miranda PC, Pascual-Leone A. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *Neuroimage.* 2014;89:216–25.
 59. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Lorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071–107.
 60. Konuk E, Zat Z, Kavakçı Ö. Fibromyalgia syndrome treatment with EMDR therapy. In: Luber M, editor. Eye movement desensitization and reprocessing EMDR therapy scripted protocols and summary sheets treating eating disorders, chronic pain and maladaptive self-care behaviors. New York: Springer Publishing Company; 2018.
 61. Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing: basic principles, protocols, and procedures, vol. xv. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2001. p. 472.
 62. Grant M, Threlfo C. EMDR in the treatment of chronic pain. *J Clin Psychol.* 2002;58(12):1505–20.
 63. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, et al. The MINI international neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry.* 1997;12(5):224–31.

64. Ferrando L, Bobes J, Gibert J. MINI. Mini International Neuropsychiatric Interview. Versión en Español 5.0.0 DSM-IV. Instrumentos detección y orientación diagnóstica. 2000;2–26.
65. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*. 1983;17(1):45–56.
66. Tait RC, Chibnall JT, Krause S. The pain disability index: psychometric properties. *Pain*. 1990;40(2):171–82.
67. Moreira Giordano P, Costa Alexandre N, Matheus Rodrigues R, Orpinelli Coluci M. The Pain Disability Questionnaire: estudio de confiabilidad y validación. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2012;20(1):76–83.
68. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728–33.
69. Monterde S. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev española Reumatol Órgano Of la Soc Española Reumatol*. 2004;31(9):507.
70. Crespo M, Gomez MM. La Evaluación del Estrés Posttraumático: Presentación de la Escala de Evaluación Global de Estrés Posttraumático (EGEP). *Clinica y Salud*. 2012;23(1):25–41.
71. Christianson S, Marren J. The Impact of Event Scale - Revised (IES-R). *Medsurg Nurs*. 2012;21(5):321–2.
72. Baquena Puigcerver MJ, Villarroya E, Beleña A, Díaz A, Roldán C, Reig R. Psychometric properties of the Spanish version of the impact of event scale revised (IE-R). *Análisis y Modif Conduct*. 2001;27(114):581–604.
73. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967;1(2):213–8.
74. González de Rivera JL, Morera Fumero A. La valoración de sucesos vitales: Adaptación española de la escala de Holmes y Rahe. *Psiquis (Mexico)*. 1983;4(1):7–11.
75. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1132–6.
76. Hernandez A, Gallardo-Pujol D, Pereda N, Arntz A, Bernstein DP, Gaviria AM, et al. Initial validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: factor structure, reliability and association with parenting. *J Interpers Violence*. 2013;28(7):1498–518. <https://doi.org/10.1177/088626051246824095>. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368717383965> <http://resolver.ebscohost.com/openurl?custid=s3733374&authtype=ip&&sid=EMBASE&isn=08862605&id=doi:10.1177%2F0886260512468>
77. Bernstein EM, Putnam FW. Psychometric properties of the dissociative experiences scale. *J Nerv Ment Dis*. 1995;183:231–5.
78. Icaran E, Colom R, Orengo García F. Dissociative experiences: a measurement scale. *Exp disociativas una escala medida*. 1996;70(70):69–84. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1997-08030-004>
79. Nijenhuis ERS, Spinhoven P, Van Dyck R, Van Der Hart O, Vanderlinden J. The development and psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis*. 1996;184(11):688–94.
80. González-Vázquez AI, Del Rio-Casanova L, Seijo-Ameneiros N, Cabaleiro-Fernández P, Seoane-Pillado T, Justo-Alonso A, et al. Validez y fiabilidad de la versión española del Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *Psicothema*. 2017;29(2):275–80.
81. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med (Chic Ill)*. 2014;64(5):393–4.
82. De Las Cuevas Castresana C, García-Estrada Perez A, Gonzalez de Rivera JL. "Hospital anxiety and depression scale" Y Psicopatología Afectiva An Psiquiatr. 1995;11(4):126–30.
83. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000;48(6):555–60.
84. Gómez-Benito J, Ruiz C, Guileria G. A Spanish version of the Athens Insomnia Scale. *Qual Life Res*. 2011;20(6):931–7.
85. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale; 1985, p. 1.
86. Aienza FL, Pons D, Balaguer I, García-Merita M. Propiedades Psicométricas de la Escala de Satisfacción con la Vida en Adolescentes. *Psicothema*. 2000;12(2):314–9.
87. Higgs JB. Fibromyalgia in primary care. *Prim Care Clin Off Pract*. 2018;45(2):325–41.
88. Uclés-Juárez R, Fernández-Carreño D, Fernández-Miranda López S, Cangas DA. Conceptualización de la Fibromialgia: ¿Consenso o discrepancia entre clínicos en España? *Rev Esp Salud Pública*. 2020;94:1–14.
89. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(1):94–100.
90. Briones-Vozmediano E. The social construction of fibromyalgia as a health problem: from the perspective of policies, professionals, and patients. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1–12.
91. Collado A, Gomez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Rivera J, et al. Work, family and social environment in patients with fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):513.
92. Morgan B, Wooden S. Diagnosis and treatment of common pain syndromes and disorders. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):349–60.
93. Gota CE. What you can do for your fibromyalgia patient. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(5):367–76.
94. Dell'Osso L, Carmassi C, Consoli G, Conversano C, Ramacciotti CE, Musetti L, et al. Lifetime post-traumatic stress symptoms are related to the health-related quality of life and severity of pain/fatigue in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6 suppl. 69):S73–8.
95. Wolfe F, Ablin J, Guymer EK, Littlejohn GO, Rasker JJ. The relation of physical comorbidity and multimorbidity to fibromyalgia, widespread pain and fibromyalgia-related variables. *J Rheumatol*. 2020;47(4):624–31.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



7. DISCUSIÓN

La FM sigue siendo una enfermedad controvertida a pesar de la cantidad de estudios científicos llevados a cabo en el campo, sobre todo, por la falta de consenso en relación a su etiología. Durante los últimos años diferentes publicaciones científicas han demostrado la relación entre el trauma psicológico y la FM (Afari et al., 2014; Kaleycheva et al., 2021; Yavne et al., 2018), pero pocos han analizado la tipología de los eventos traumáticos presentes, su caracterización clínica y la cronología de los mismos de manera sistemática en una muestra de mujeres afectadas por esta condición médica. Asimismo, hasta el momento no se han planteado tratamientos psicoterapéuticos combinados con otro tipo de terapias neurofisiológicas innovadoras como las técnicas ECNI para el tratamiento de la FM. Es por este motivo que la presente tesis doctoral conformada por las dos publicaciones científicas presentadas en el apartado anterior abre un camino prometedor en cuanto a la conceptualización, el abordaje clínico y el tratamiento de la FM.

En el primer estudio de esta tesis doctoral se evaluaron 88 mujeres con diagnóstico de FM en relación a sus datos sociodemográficos y clínicos, e historia biográfica, con el fin de analizar cómo el trauma psicológico puede predecir la relación con las variables clínicas asociadas a la FM. Los resultados han demostrado que los eventos traumáticos más prevalentes clasificados por edad ocurrieron durante la niñez y la adolescencia, especialmente en forma de abuso físico, sexual y emocional; y que han continuado hasta la edad adulta, cambiando de tipología y presentándose principalmente en forma de muertes de seres queridos, acoso y abuso físico, violación, abuso o agresión sexual. Estos datos resultan clínicamente relevantes, ya que sugieren que las mujeres con FM están crónica y repetidamente expuestas a diferentes tipos de eventos vitales estresantes a lo largo de sus vidas, y expuestas al fenómeno de la retraumatización (Milstein et al., 2013).

De hecho, el 100% de la muestra reportó haber sufrido al menos un evento traumático a lo largo de su vida, y el 84% afirmó que el evento escogido sucedió antes del inicio reconocido del dolor asociado a la FM. Asimismo, la prevalencia de TEPT en la muestra fue del 71,5%, datos que se sitúan muy por encima de la prevalencia encontrada tanto en la población general (0,2%-3,8%) (Shalev et al., 2017), como en otros trastornos psiquiátricos como el TDM (48%-49%) (Brady et al., 2000), el TB (4%-40%) (Hernandez et al., 2013) o el trastorno por uso de sustancias (20,67%) (Blanco et al., 2020), confirmando así nuestra primera hipótesis. Más aún, casi la mitad de la muestra escogió

un evento que sucedió durante la infancia como el evento más significativo e impactante sufrido a lo largo de toda su vida. Todos estos datos subrayan el gran impacto emocional que tienen las experiencias adversas infantiles y el trauma infantil en la vida de las personas, y la durabilidad de su efecto en la edad adulta.

Las participantes presentaron niveles entre bajos y moderados de todos los tipos de maltrato infantil evaluados a través del CTQ, siendo el abuso emocional y la negligencia emocional los subtipos más frecuentes, datos muy similares a los encontrados en otros trabajos (Bayram & Erol, 2014; Bohn et al., 2013; De Roa et al., 2018; Filippon et al., 2013; Hellou et al., 2017; Karagüzel et al., 2018; Walker et al., 1997). Sin embargo y curiosamente, en el caso de los datos recogidos en la cronología de eventos traumáticos, el abuso físico y la negligencia física fueron los tipos más reportados por las participantes. Una posible explicación para este fenómeno es que, aunque el maltrato físico ha estado más presente en la vida de estas mujeres, el maltrato emocional y el abandono emocional han tenido un mayor impacto desde el punto de vista psicológico. Estos datos estarían apoyados por la hipótesis de que la falta de calidez emocional por parte de los cuidadores principales es uno de los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de trastornos físicos y psíquicos durante la adolescencia y la edad adulta (Huffhines & Jackson, 2019; Norman et al., 2012).

En relación a las variables estudiadas como posibles predictoras del dolor, nuestra hipótesis también se ha cumplido en cuanto que los datos han mostrado que el abuso físico puede explicar el dolor reportado por las pacientes. Una posible explicación para estos resultados puede ser que la exposición temprana a este tipo de eventos puede afectar a largo plazo en el desarrollo del sistema nociceptivo, provocando alteraciones en el funcionamiento correcto del eje HPA favoreciendo su hiperactivación, y en el sistema de procesamiento del dolor favoreciendo la inhibición de los estímulos nociceptivos a través de los mecanismos descendentes del control del dolor (Van Houdenhove & Egle, 2004).

En cuanto a la disociación cognitiva, las participantes únicamente puntuaron alto en la subescala de disociación de la escala DES, pero curiosamente los resultados han mostrado que han sido las puntuaciones de las escalas de dolor las que han precedido la disociación y no la presencia de trauma infantil como habíamos hipotetizado nosotras. Sin embargo, en el caso de la disociación somatoforme, las participantes han obtenido puntuaciones bastante elevadas mostrando una gran presencia de trastornos de disociación somatoforme. Siguiendo con lo señalado en otros estudios, esto se le puede atribuir a que

las pacientes con FM tienden a expresar físicamente los recuerdos traumáticos, y que la desconexión entre cuerpo y mente puede ser ocasionada por el impacto de los mismos recuerdos traumáticos amplificando el umbral de las sensaciones corporales (Romeo et al., 2021).

Adicionalmente, se ha detectado una gran prevalencia de otras comorbilidades psiquiátricas en la muestra como el TAG (87,5%), el TDM (76,13%) y el trastorno de pánico (63,6%), seguido de fobia social/agorafobia (29,5%), distimia (11,3%) y Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) (3,4%). Estos datos sustentan la complejidad y la naturaleza multidiagnóstica de la FM, en coherencia con los resultados de otros estudios que confirman la comorbilidad psiquiátrica presente en la FM incluyendo los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, que a su vez complican su pronóstico médico (Gündüz et al., 2018; Lichtenstein et al., 2018). Los resultados no solamente confirman la alta presencia de ansiedad y depresión en la muestra, si no que los datos obtenidos en las escalas que evalúan el dolor y el impacto de la FM han sido los que han precedido la intensidad de la sintomatología ansioso-depresiva, en lugar del trauma infantil tal y como habíamos postulado nosotras. Esta bidireccionalidad ha sido señalada en la literatura previa, la cual, muestra que los trastornos mentales, como la depresión o la ansiedad, pueden ser una consecuencia de vivir con dolor crónico (Gureje et al., 2001), así como que los antecedentes de un trastorno mental se consideran un factor de riesgo para desarrollar dolor crónico. Resulta destacable que el 82,9% de las participantes ha reportado haber tenido ideación suicida a lo largo de su vida, y que el 32,9% ha cometido intentos de suicidio alguna vez. Estos datos son la consecuencia de la vivencia de la FM acompañada de sus comorbilidades clínicas, los síntomas asociados al trauma, y las alteraciones del sueño (el 93,2% de la muestra las sufre), que a su vez agravan las manifestaciones clínicas de esta condición y empeoran la calidad de vida de las personas con FM (Cunningham et al., 2016; Theadom et al., 2007).

En referencia a la medicación de las participantes, se observó que reciben una gran cantidad de medicación psicotrópica, entre ellas, ansiolíticos/hipnóticos (60,9%), antidepresivos (ISRN: 49,4%; ISRS: 20,6%; otros: 37,9%), analgésicos (paracetamol: 36,7%; antiinflamatorios: 35,6%), opioides (tramadol: 22,7%; tapentadol: 9,1%) y antipsicóticos (9,1%). Según la literatura, no existe un consenso sobre los beneficios de la terapia farmacológica en la FM (Maffei, 2020), aunque a menudo es el único abordaje terapéutico que se lleva a cabo con estas pacientes (Mascarenhas et al., 2021) con posibles

efectos secundarios o dependencia en el caso de los opioides (Bhatraju et al., 2021; Mazaira, 2008; Moncrieff, 2016; Murray et al., 2016; Wang et al., 2014).

Las pacientes con FM suelen sentirse frustradas y desanimadas por la poca eficacia de la oferta de tratamientos disponibles (Briones-Vozmediano, 2016) y la falta de apoyo que reciben por parte del sistema sanitario (Collado et al., 2014). Es por eso que es de suma importancia la labor de la comunidad científica a la hora de reconocer el trauma psicológico como un posible factor desencadenante de la FM y proveer de opciones terapéuticas acordes a los descubrimientos científicos más recientes, todo ello desde una posición de dar valor a la presencia de un síndrome de dolor somático y siempre desde una perspectiva complementaria al abordaje médico de la FM. Por ello, la literatura científica subraya la importancia de diseñar y llevar a cabo tratamientos multidisciplinares para el abordaje clínico de esta condición médica (Siracusa et al., 2021).

Teniendo en cuenta toda la información presentada anteriormente, el segundo estudio que conforma esta tesis es el primer protocolo científico diseñado y publicado hasta la fecha que combina el abordaje psicoterapéutico EMDR con la técnica de EtCM para el tratamiento de la FM, y que tiene como objetivo investigar la eficacia de EMDR y el efecto sinérgico de ambos tratamientos. EMDR ha mostrado su eficacia para el tratamiento del dolor crónico (Arias-Suárez et al., 2020; Estergard, 2008), otras condiciones relacionadas con el dolor (Gerhardt et al., 2016; Marcus, 2008; Maroufi et al., 2016; Nia et al., 2018; Rostaminejad et al., 2017) y la FM (Brennstuhl et al., 2016) en ensayos aleatorizados controlados en diferentes ocasiones. La EtCM parece ser una intervención prometedora según la literatura científica, ya que las técnicas ECNI han resultado beneficiosas a la hora de paliar los síntomas asociados tanto a la FM como la depresión (Brunoni et al., 2019); por consiguiente, puede resultar una herramienta potenciadora para los resultados de la terapia EMDR.

El protocolo que se presenta en esta tesis es una manera innovadora de tratar los eventos traumáticos presentes en las pacientes, y evaluar si con la reducción del estrés asociado al trauma disminuyen los síntomas de dolor, así como los síntomas psiquiátricos comórbidos.

El estudio aleatorizado controlado que se refleja en el protocolo comenzó en septiembre de 2019 con 16 participantes reclutadas, de las cuales, 3 pacientes fueron asignadas al

grupo control, 6 al grupo EMDR+EtCM-sham y 7 al grupo EMDR+EtCM-activa. Sin embargo, debido al estado de confinamiento por la COVID-19 y las posteriores restricciones de acceso al ámbito hospitalario el proyecto tuvo que suspenderse. Por este motivo, no contamos con datos concluyentes sobre los efectos terapéuticos de las intervenciones, no obstante, se decidió entrevistar de manera cualitativa a las participantes que habían recibido las intervenciones EMDR + EtCM-activa y EMDR + EtCM-sham, y se pudo confirmar el aumento de los efectos de EMDR mediante la EtCM en forma de un aumento percibido de la velocidad de procesamiento de los recuerdos traumáticos, apoyando así una de nuestras hipótesis. Aun así, los datos no son concluyentes y hacen falta más estudios que exploren su eficacia. Por este motivo, en los próximos meses, vamos a iniciar de nuevo el estudio original con el propósito de aportar nuevos conocimientos y datos sobre el efecto sinérgico entre EMDR y la EtCM.

Para finalizar, la presente tesis doctoral presenta algunas limitaciones y fortalezas. En cuanto a las limitaciones del primer estudio, en primer lugar, no se incluyó un grupo control para comparar los resultados con el grupo de pacientes con FM. En segundo lugar, no se controló el posible efecto de la medicación psiquiátrica que tomaban las participantes que podía interferir en los resultados de las entrevistas. En tercer lugar, la muestra solo estaba conformada por pacientes mujeres y la mayoría fueron reclutadas en dos servicios del Hospital, pudiendo haber dejado de lado a un perfil de pacientes atendidas únicamente en Atención Primaria que presentaran niveles más bajos de dolor y menos síntomas clínicos. En cuarto lugar, los datos recabados a través de entrevistas clínicas pueden haber sido afectados por el sesgo de recuerdo de las participantes, a pesar de que un estudio reciente enfatiza la importancia y la relevancia clínica de tener en cuenta los recuerdos subjetivos de los participantes en los estudios científicos (Danese & Widom, 2020). Y, en sexto lugar, no se evaluaron otro tipo de intervenciones no farmacológicas (como el ejercicio físico) ni sus efectos, que pueden afectar positivamente en la ansiedad y la depresión.

La limitación principal del segundo estudio es que, como se ha mencionado previamente, no se ha podido completar y los datos obtenidos son insuficientes para generar conclusiones firmes sobre la eficacia de este tratamiento innovador. Además, en este protocolo el tamaño de la muestra es pequeño debido a que se trata de un estudio piloto.

En cuanto a las fortalezas, el primer estudio incluyó evaluaciones exhaustivas de los datos clínicos y psicosociales, así como evaluaciones sistemáticas del trauma psicológico y su

impacto en las participantes haciendo uso de escalas validadas, y la cronología detallada de eventos traumáticos que ha permitido secuenciar la aparición del dolor en sus vidas. Además, la homogeneidad entre las evaluadoras ha permitido reducir el sesgo observacional. En el caso del segundo estudio, la mayor fortaleza tiene que ver con que se trata del primer estudio que plantea un tratamiento que añade una técnica de estimulación neurofisiológica como es la EtCM a un abordaje eficaz como EMDR para el tratamiento de la FM.

8. CONCLUSIONES Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN_____

Conclusiones

La presente tesis doctoral concluye que la comorbilidad de las pacientes con FM es compleja, que incluye trastornos somáticos, trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión y TEPT), y una alta prevalencia de conductas suicidas y alteraciones del sueño. Las pacientes con FM que son habitualmente tratadas por los Servicios de Reumatología reciben predominantemente varios fármacos psiquiátricos y medicamentos analgésicos con resultados poco satisfactorios, lo que lleva a concluir que se necesitan otros tipos de abordajes complementarios en el tratamiento de la FM. Los datos que se reflejan en esta tesis afirman la importancia de considerar el trauma psicológico, en especial el trauma infantil, como factor de riesgo en el inicio, curso y mantenimiento de la FM. De acuerdo con estos datos, se recomienda a los clínicos que evalúen sistemáticamente la presencia de trauma psicológico -no solo el infantil, si no el trauma a lo largo de la vida- de las personas que visiten y que se diseñen tratamientos multidisciplinarios apropiados que puedan dar respuesta a las diferentes necesidades que presentan estas pacientes.

Nuevas líneas de investigación

Los resultados y conclusiones de esta tesis abren nuevas líneas de trabajo de investigación, entre ellas:

- Evaluar la eficacia de las terapias centradas en el trauma en casos con FM.
- Aclarar el papel del trauma psicológico en la etiología de la FM en comparación con otros SSFs, síntomas sin explicación médica, síntomas somáticos y otros trastornos relacionados según el DSM-5.
- Llevar a cabo el ensayo clínico descrito en el Estudio 2 para comprobar la eficacia del tratamiento mediante EMDR combinado con la EtCM para el tratamiento de la FM. En este sentido, está previsto iniciarlo durante el primer trimestre de este año 2023.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Afari, N., Ahumada, S. M., Wright, L. J., Mostoufi, S., Golnari, G., Reis, V., & 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>
- Alciati, A., Sarzi-Puttini, P., Batticciotto, A., Torta, R., Gesuele, F., Atzeni, F., & Angst, J. (2012). Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *30*(6), 122-128.
- Alciati, A., Atzeni, F., Salaffi, F., & Sarzi-Puttini, P. (2022). Onset and temporal sequencing patterns of comorbidity between lifetime major depression, panic disorder and fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *40*, 1194-1201. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/ryp027>
- Alciati, A., Cirillo, M., Masala, I. F., Sarzi-Puttini, P., & Atzeni, F. (2020). Differences in depression, anxiety and stress disorders between fibromyalgia associated with rheumatoid arthritis and primary fibromyalgia. *Stress and Health*, *37*(2), 255-262. <https://doi.org/10.1002/smi.2992>
- Andrews, B., Brewin, C. R., Philpott, R., & Stewart, L. (2007). Delayed-onset posttraumatic stress disorder: A systematic review of the evidence. *American Journal of Psychiatry*, *164*(9), 1319-1326. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06091491>
- APA (1952). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (1a ed.).
- APA (1968). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (2a ed.).
- APA (1980). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales* (3a ed.).
- APA (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5a ed.).
- Arias-Suárez, N., Moreno-Pérez, J., Redolar-Ripoll, D., Hogg, B. M., Gardoki-Souto, I., Garcia-Guerrero, F., Jaime-Cabrera, S., Samper-Bernal, D., Amann, B. L., & Moreno-Alcázar, A. (2020). EMDR Versus Treatment-as-Usual in Patients With

- Chronic Non-Malignant Pain: A Randomized Controlled Pilot Study. *Journal of EMDR Practice and Research*. <https://doi.org/10.1891/EMDR-D-20-00004>
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M. A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., & Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *Journal of Pain*, *20*(6), 611-628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>
- Arnold, L. M., Clauw, D. J., & McCarberg, B. H. (2011). Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*, *86*(5), 457-464. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0738>
- Bair, M. J., & Krebs, E. E. (2020). Fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*, *172*(5), ITC33-ITC48. <https://doi.org/10.7326/AITC202003030>
- Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, *30*(4), 183-192. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Barbano, A. C., van der Mei, W. F., DeRoos-Cassini, T. A., Grauer, E., Ryan Lowe, S., Matsuoka, Y. J., O'Donnell, M., Olf, M., Qi, W., Ratanatharathorn, M. A., Schnyder, U., Seedat, S., Kessler, R. C., Koenen, K. C., Shalev, A. Y., & PTSD, I. C. to P. (2019). Differentiating PTSD from Anxiety and Depression: Lessons from the ICD-11 PTSD Diagnostic Criteria. *Depression and Anxiety*, *36*(6), 490-498. <https://doi.org/10.1002/da.22881>
- Barsky, A. J., & Bour, J. F. (1999). Functional somatic syndromes. *Annals of internal medicine*, *132*(4). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00018>
- Bayram, K., & Erol, A. (2014). Childhood Traumatic Experiences, Anxiety, and Depression Levels in Fibromyalgia and Rheumatoid Arthritis. *Archives of Neuropsychiatry*, *51*(4), 344-349. <https://doi.org/10.5152/npa.2014.6958>
- Bell, T. R., Trost, Z., Buelow, M. T., Clay, O., Younger, J., Moore, D., & Crowe, M. (2018). Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *Physiology & behavior*, *40*(7), 698-714. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1422699>

analysis

- Bennett, R. (2016). Fibromyalgia: Shining a light on fibromyalgia treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, *12*(10), 568-569.
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.149>
- Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry*, *151*(8), 1132-1136. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/ajp.151.8.1132>
- Bhatraju, E., Liebschutz, J. M., Lodi, S., Forman, L. S., Lira, M. C., Kim, T. W., Colasanti, J., del Rio, C., Samet, J. H., & Tsui, J. I. (2021). Post-traumatic stress disorder and risky opioid use among persons living with HIV and chronic pain. *AIDS Care - Psychological and Socio-Medical Aspects of AIDS/HIV*, 1-8.
<https://doi.org/10.1080/09540121.2021.1876838>
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, *9*(5), 641-661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Blanco, L., Sió, A., Hogg, B., Esteve, R., Radua, J., Solanes, A., Gardoki-Souto, I., Sauras, R., Farré, A., Castillo, C., Valiente-Gómez, A., Pérez, V., Torrens, M., Amann, B. L., & Moreno-Alcázar, A. (2020). Traumatic Events in Dual Disorders: Prevalence and Clinical Characteristics. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(8), 2553.
<https://doi.org/10.3390/jcm9082553>
- Bohn, D., Bernardy, K., Wolfe, F., & Häuser, W. (2013). The Association Among Childhood Maltreatment, Somatic Symptom Intensity, Depression, and Somatoform Dissociative Symptoms in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Single-Center Cohort Study. *Journal of Trauma and Dissociation*, *14*(3), 342-358.
<https://doi.org/10.1080/15299732.2012.736930>
- Borsini, A., Hepgul, N., Mondelli, V., Chalder, T., & Pariante, C. M. (2014). Childhood

stressors in the development of fatigue syndromes: A review of the past 20 years of research. *Psychological Medicine*, 44(9), 1809-1823.

<https://doi.org/10.1017/S0033291713002468>

Bossema, E. R., Middendorp, H. v., Jacobs, J. W. G., Bijlsma, J. W. J., & Geenen, R. (2013). Influence of weather on daily symptoms of pain and fatigue in female patients with fibromyalgia: a multilevel regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(7), 1019-1025. <https://doi.org/10.1002/acr.22008>

Boukezzi, S., El Khoury-Malhame, M., Auzias, G., Reynaud, E., Rousseau, P. F., Richard, E., Zendjidjian, X., Roques, J., Castelli, N., Correard, N., Guyon, V., Gellato, C., Samuelian, J. C., Cancel, A., Comte, M., Latinus, M., Guedj, E., & Khalfa, S. (2017). Grey matter density changes of structures involved in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) after recovery following Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) therapy. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 266(May), 146-152.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.06.009>

Bourke, J. (2015). Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Management issues. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 34, 78-91.

<https://doi.org/10.1159/000369087>

Bourke, J. H., Langford, R. M., & White, P. D. (2015). The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(3), 228-236.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.01.003>

Brady, K. T., Killeen, T. K., Brewerton, T., & Lucerini, S. (2000). Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(SUPPL. 7), 22-32.

Brennstuhl, M. J., Tarquinio, C., & Bassan, F. (2016). Utilisation de la thérapie EMDR-Eye Movement Desensitization and Reprocessing-dans le cadre de ladouleur chronique : étude pilote. *Pratiques Psychologiques*, 22(1), 17-29.

<https://doi.org/10.1016/j.prps.2015.11.002>

Brewin, C. R., Cloitre, M., Hyland, P., Shevlin, M., Maercker, A., Bryant, R. A.,

- Humayun, A., Jones, L. M., Kagee, A., Rousseau, C., Somasundaram, D., Suzuki, Y., Wessely, S., van Ommeren, M., & Reed, G. M. (2017). A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clinical Psychology Review, 58*(April), 1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.09.001>
- Brighina, F., Curatolo, M., Cosentino, G., De Tommaso, M., Battaglia, G., Sarzi-Puttini, P. C., Guggino, G., & Fierro, B. (2019). Brain Modulation by Electric Currents in Fibromyalgia: A Structured Review on Non-invasive Approach With Transcranial Electrical Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience, 13*(February), 1-14.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00040>
- Briones-Vozmediano, E. (2016). The social construction of fibromyalgia as a health problem from the perspective of policies, professionals, and patients. *Global Health Action, 10*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1275191>
- Britvić, D., Antičević, V., Kaliterna, M., Lušić, L., Beg, A., Brajević-Gizdić, I., Kudrić, M., Stupalo, Ž., Krolo, V., & Pivac, N. (2015). Comorbidities with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) among combat veterans: 15 years postwar analysis. *International Journal of Clinical and Health Psychology, 15*(2), 81-92.
<https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2014.11.002>
- Bruckmann, P., Haselgruber, A., Sölva, K., & Lueger-Schuster, B. (2020). Comparing rates of ICD-11 and DSM-5 Posttraumatic Stress Disorder in Austrian children and adolescents in foster care: prevalence, comorbidity and predictors. *European Journal of Psychotraumatology, 11*(1).
<https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1767988>
- Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparício, L. V., Gordon, P., Klein, I., Rios, R. M., Razza, L. B., Loo, C., Padberg, F., & Valiengo, L. (2019). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: A primer. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 41*(1), 70-81. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-001>
- Bryant, R. A. (2019). Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry, 18*(3), 259-269.

<https://doi.org/10.1002/wps.20656>

- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Medicina Clinica, 149*(10), 441-448. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>
- Carson, A. J., Ringbauer, B., Stone, J., McKenzie, L., Warlow, C., & Sharpe, M. (2000). Do medically unexplained symptoms matter? A prospective cohort study of 300 new referrals to neurology outpatient clinics. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 68*(2), 207-210. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.2.207>
- Carvajal, C. (2018). *Posttraumatic stress disorder as a diagnostic entity – clinical perspectives César*. 161-169.
- Cerimele, J. M., Bauer, A. M., Frotney, J. C., & Bauer, M. S. (2017). Patients With Co-Occurring Bipolar Disorder and Posttraumatic Stress Disorder: A Rapid Review of the Literature. *Journal of Clinical Psychiatry, 78*(5), e506-e514. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10897>
- Chen, L., Zhang, G., Hu, M., & Liang, X. (2015). Eye movement desensitization and reprocessing versus cognitive-behavioral therapy for adult posttraumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Nervous and Mental Disease, 203*(6), 443-451. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000306>
- Chen, Y. R., Hung, K. W., Tsai, J. C., Chu, H., Chung, M. H., Chen, S. R., Liao, Y. M., Ou, K. L., Chang, Y. C., & Chou, K. R. (2014). Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE, 9*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103676>
- Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports, 20*(4), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
- Choy, E., Perrot, S., Leon, T., Kaplan, J., Petersel, D., Ginovker, A., & Kramer, E. (2010). A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to

- diagnosis. *BMC Health Services Research*, *10*. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-102>
- Christiansen, D. M., & Elklit, A. (2008). Risk factors predict post-traumatic stress disorder differently in men and women. *Annals of General Psychiatry*, *7*, 1-12. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-7-24>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *311*(15), 1547-1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Climent-Sanz, C., Valenzuela-Pascual, F., Martínez-Navarro, O., Blanco-Blanco, J., Rubí-Carnacea, F., García-Martínez, E., Soler-González, J., Barallat-Gimeno, E., & Gea-Sánchez, M. (2021). Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-i) in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*, *0*(0), 1-14. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1954706>
- Collado, A., Gomez, E., Coscolla, R., Sunyol, R., Solé, E., Rivera, J., Altarriba, E., Carbonell, J., & Castells, X. (2014). Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: An epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Services Research*, *14*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0513-5>
- Compean, E., & Hamner, M. (2019). Posttraumatic Stress Disorder with Secondary Psychotic Features (PTSD-SP): Diagnostic and Treatment Challenges. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *88*, 265-275. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.001>
- Costantini, A., Pala, M. I., Tundo, S., & Matteucci, P. (2013). High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Report Published*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009019>
- Coventry, P. A., Meader, N., Melton, H., Temple, M., Dale, H., Wright, K., Cloitre, M., Karatzias, T., Bisson, J., Roberts, N. P., Brown, J. V. E., Barbui, C., Churchill, R., Lovell, K., McMillan, D., & Gilbody, S. (2020). Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS Medicine*, *17*(8), e1003262.

<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1003262>

- Creed, F. (2020). A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. *Pain, 161*(6), 1169-1176. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001819>
- Cunningham, T., Hoy, K., & Shannon, C. (2016). Does childhood bullying lead to the development of psychotic symptoms? A meta-analysis and review of prospective studies. *Psychosis, 8*(1), 48-59. <https://doi.org/10.1080/17522439.2015.1053969>
- Cusack, K., Jonas, D. E., Forneris, C. A., Wines, C., Sonis, J., Middleton, J. C., Feltner, C., Brownley, K. A., Olmsted, K. R., Greenblatt, A., Weil, A., & Gaynes, B. N. (2016). Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 43*, 128-141. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.003>
- Danese, A., & Widom, C. S. (2020). Objective and subjective experiences of child maltreatment and their relationships with psychopathology. *Nature Human Behaviour, 4*(8), 811-818. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0880-3>
- Davidson, P. R., & Parker, K. C. H. (2001). Eye movement desensitization and reprocessing (emdr): A meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 69*(2), 305-316. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.69.2.305>
- De Roa, P., Paris, P., Poindessous, J. L., Maillet, O., & Héron, A. (2018). Subjective experiences and sensitivities in women with fibromyalgia: A quantitative and comparative study. *Pain Research and Management, 2018*(8269564). <https://doi.org/10.1155/2018/8269564>
- de Roos, C., & Veenstra, S. (2006). *Protocolo EMDR para el dolor*. Asociación EMDR España.
- Di Franco, M., Iannuccelli, C., Atzeni, F., Cazzola, M., Salaffi, F., Valesini, G., & Sarzi-Puttini, P. (2010). Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology, 28*(6 suppl. 63), S110-6. <https://doi.org/10.3109/9781420086805-5>

- Estergard, L. C. (2008). *Eye Movement Desensitization and Reprocessing in the Treatment of Chronic Pain*. Walden University.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*, *14*(4), 245-258. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2014.1.06>
- Filippon, A. P. M., Bassani, D. G., Aguiar, R. W. de, & Ceitlin, L. H. F. (2013). Association between childhood trauma and loss of functionality in adult women with fibromyalgia. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, *35*(1), 46-54. <https://doi.org/10.1590/s2237-60892013000100006>
- Fischer, S., Doerr, J. M., Strahler, J., Mewes, R., Thierme, K., & 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>.
- Flory, J. D., & Yehuda, R. (2015). Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: Alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *17*(2), 141-150. <https://doi.org/10.31887/dcns.2015.17.2/jflory>
- Ford, J. D., & Courtois, C. A. (2021). Complex PTSD and borderline personality disorder. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation*, *8*(1), 1-21. <https://doi.org/10.1186/s40479-021-00155-9>
- Freedly, J. R., Magruder, K. M., Mainous, A. G., Frueh, B. C., Geesey, M. E., & Carnemolla, M. (2010). Gender differences in traumatic event exposure and mental health among veteran primary care patients. *Military Medicine*, *175*(10), 750-758. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-10-00123>
- Freitas, R. P. de A., Andrade, S. C. de, Spyrides, M. H. C., Micussi, M. T. A. B. C., & Sousa, M. B. C. de. (2017). Impacts of social support on symptoms in Brazilian women with fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, *57*(3), 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.001>

- Gabriel, S. E., & Michaud, K. (2009). Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research and Therapy*, *11*(3), 229. <https://doi.org/10.1186/ar2669>
- Galvez-Sánchez, C. M., Duschek, S., & Del Paso, G. A. R. (2019). Psychological impact of fibromyalgia: Current perspectives. *Psychology Research and Behavior Management*, *12*, 117-127. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S178240>
- Galvez-Sánchez, C. M., Montoro, C. I., Duschek, S., & Reyes del Paso, G. A. (2020). Depression and trait-anxiety mediate the influence of clinical pain on health-related quality of life in fibromyalgia. *Journal of Affective Disorders*, *265*(October 2018), 486-495. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.129>
- García Rodríguez, D. F., & Abud Mendoza, C. (2020). Fisiopatología de la fibromialgia. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatología Clínica*, *16*(3), 191-194. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.02.003>
- Gayà, T. F., Ferrer, C. B., Mas, A. J., Seoane-Mato, D., Reyes, F. Á., Sánchez, M. D., Dubois, C. M., Sánchez-Fernández, S. A., Vargas, L. M. R., García Morales, P. V., Olivé, A., Muñoz, P. R., Larrosa, M., Navarro Ricós, N., Sánchez-Piedra, C., Díaz-González, F., & Bustabad-Reyes, S. (2020). Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *38*(1), S47-S52.
- Gerhardt, A., Leisner, S., Hartmann, M., Janke, S., Seidler, G. H., Eich, W., & Tesarz, J. (2016). Eye movement desensitization and reprocessing vs. treatment-as-usual for non-specific chronic back pain patients with psychological trauma: A randomized controlled pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, *7*(201), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00201>
- Gomez-De-Regil, L., & Estrella-Castillo, D. F. (2020). Psychotherapy for Physical Pain in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review. *Pain Research and Management*. 3408052. <https://doi.org/10.1155/2020/3408052>
- Grande Gascón, M. L., García, C. G. M. J., & Ortega-Martínez, A. R. (2021). Impacto social y familiar de la fibromialgia. *Seminario Médico*, *63*(1), 13-27.

- Grant, M., & Threlfo, C. (2002). EMDR in the treatment of chronic pain. *Journal of Clinical Psychology, 58*(12), 1505-1520. <https://doi.org/10.1002/jclp.10101>
- Gündüz, N., Polat, A., Erzincan, E., Turan, H., Sade, I., & 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>
- Gureje, O., Simon, G. E., & Von Korff, M. (2001). A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. *Pain, 92*(1-2), 195-200. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00483-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00483-8)
- Hadker, N., Garg, S., Chandran, A. B., Crean, S. M., McNett, M., & Silverman, S. L. (2011). Primary care physicians' perceptions of the challenges and barriers in the timely diagnosis, treatment and management of fibromyalgia. *Pain Research and Management, 16*(6), 440-444. <https://doi.org/10.1155/2011/367059>
- Hadler, N. M. (2003). «Fibromyalgia» and the medicalization of misery. *Journal of Rheumatology, 30*(8), 1668-1670.
- Hara, T., Shanmugalingam, A., McIntyre, A., & Burhan, A. M. (2021). The effect of non-invasive brain stimulation (Nibs) on executive functioning, attention and memory in rehabilitation patients with traumatic brain injury: A systematic review. *Diagnostics, 11*(4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040627>
- Hase, M. (2021). The Structure of EMDR Therapy: A Guide for the Therapist. *Frontiers in Psychology, 25*(12), 660753. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.660753>
- Hase, M., Balmaceda, U. M., Ostacoli, L., Liebermann, P., & Hofmann, A. (2017). The AIP model of EMDR therapy and pathogenic memories. *Frontiers in Psychology, 8*(1578), 1-5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01578>
- Haugmark, T., Hagen, K. B., Smedslund, G., & Zangi, H. A. (2019). Mindfulness- And acceptance-based interventions for patients with fibromyalgia - A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE, 14*(9), 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221897>

- Häuser, W., Clauw, D. J., Wolfe, F., Sarzi-Puttini, P., Ablin, J. N., Usui, C., Littlejohn, G. O., Morlion, B., Kosek, E., Fors, E. A., Øien Forseth, K. M., & Fitzcharles, M. A. (2022). Concerns about the taxonomy, definition and coding of fibromyalgia syndrome in ICD-11: the potential for negative consequences for patient care and research. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *40*(6), 1073-1075.
<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/3bt9qx>
- Häuser, W., Galek, A., Erbslöh-Möller, B., Köllner, V., Kühn-Becker, H., Langhorst, J., Petermann, F., Prothmann, U., Winkelmann, A., Schmutzer, G., Brähler, E., & 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, Winfried, Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15022.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>
- Hellou, R., Häuser, W., Brenner, I., Buskila, D., Jacob, G., Elkayam, O., Aloush, V., & Ablin, J. N. (2017). Self-reported childhood maltreatment and traumatic events among Israeli patients suffering from fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Pain Research and Management*, 3865249. <https://doi.org/10.1155/2017/3865249>
- Herman, J. L. (1992). Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeted trauma. *Journal of Traumatic Stress*, *5*(3), 377-391.
<https://doi.org/10.1002/jts.2490050305>
- Hernandez, A., Gallardo-Pujol, D., Pereda, N., Arntz, A., Bernstein, D. P., Gaviria, A. M., Labad, A., Valero, J., & Gutiérrez-Zotes, J. A. (2013). Initial Validation of the Spanish Childhood Trauma Questionnaire-Short Form: Factor Structure, Reliability and Association With Parenting. *Journal of Interpersonal Violence*, *28*(7), 1498-1518. <https://doi.org/10.1177/0886260512468240>
- Hernandez, J. M., Cordova, M. J., Josef, R., Reiser, R., S. Iola, H., Trisha, S., & Michael J., O. (2013). Presentation and prevalence of PTSD in a bipolar disorder population: A STEP-BD examination. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 450-

455. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.038>

- Hogg, B., Gardoki-Souto, I., Valiente-Gómez, A., Rosa, A. R., Fortea, L., Radua, J., Amann, B. L., & Moreno-Alcázar, A. (2022). Psychological trauma as a transdiagnostic risk factor for mental disorder: an umbrella meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.
<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01495-5>
- Huffhines, L., & Jackson, Y. (2019). Child Maltreatment, Chronic Pain, and Other Chronic Health Conditions in Youth in Foster Care. *Journal of Child and Adolescent Trauma*, 12(4), 437-445. <https://doi.org/10.1007/s40653-019-0248-x>
- Hughes, G., Martinez, C., Myon, E., Taïeb, C., & Wessely, S. (2006). The Impact of a Diagnosis of Fibromyalgia on Health Care Resource Use by Primary Care Patients in the UK. *Arthritis & Rheumatism*, 54(1), 177-183.
<https://doi.org/10.1002/art.21545>
- Hughes, K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., Jones, L., & Dunne, M. P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 2(8), e356-e366. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30118-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30118-4)
- Illescas-Montes, R., Costela-Ruiz, V. J., Melguizo-Rodríguez, L., De Luna-Bertos, E. D., Ruiz, C., & Ramos-Torrecillas, J. (2021). Application of salivary biomarkers in the diagnosis of Fibromyalgia. *Diagnostics*, 11(1), 1-14.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11010063>
- Janet, P. (1889). *L'automatisme psychologique : essai de psychologie expérimentale sur les formes inférieures de l'activité humaine*. Félix Alcan.
- Jesus, C. A. S., Feder, D., & Peres, M. F. P. (2013). The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 355. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0355-6>
- Jones, G. T., Atzeni, F., Beasley, M., Flüß, E., Sarzi-Puttini, P., & Macfarlane, G. J. (2015). The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of

the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis and Rheumatology*, 67(2), 568-575.
<https://doi.org/10.1002/art.38905>

Kaleycheva, N., Cullen, A. E., Evans, R., Harris, T., Nicholson, T., & Chalder, T. (2021). The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia : a response to Joan S . Crawford's letter to the editor. *Psychological Medicine*, 51(2), 177-193.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1017/S0033291721002828>

Karagüzel, E. Ö., Karkucak, M., Saglam, D. A., Tiryaki, A., Karahan, A., & Capkin, E. (2018). Sexual dysfunction and childhood trauma in female patients with fibromyalgia. *Israel Journal of Psychiatry*, 55(2), 10-14.

Karatzias, T., Hyland, P., Bradley, A., Cloitre, M., Roberts, N. P., Bisson, J. I., & Shevlin, M. (2019). Risk factors and comorbidity of ICD-11 PTSD and complex PTSD: Findings from a trauma-exposed population based sample of adults in the United Kingdom. *Depression and Anxiety*, 36(9), 887-894.
<https://doi.org/10.1002/da.22934>

Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E. J., Cardoso, G., Degenhardt, L., de Girolamo, G., Dinolova, R. V., Ferry, F., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lepine, J. P., Levinson, D., ... Koenen, K. C. (2017). Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(sup 5), 1353383. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>

Kessler, R., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 1048-1060. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>

Kızılkurt, Ö. K., Demirkan, A. K., Gıynaş, F. E., & Güleç, H. (2021). Effect of childhood trauma on disease severity in patients with fibromyalgia: The mediating role of psychological resilience. *Archives of Rheumatology*, 36(4), 538-547.
<https://doi.org/10.46497/ARCHRHEUMATOL.2021.8477>

Kleykamp, B. A., Ferguson, M. C., McNicol, E., Bixho, I., Arnold, L. M., Edwards, R. R., Fillingim, R., Grol-Prokopczyk, H., Turk, D. C., & Dworkin, R. H. (2021). The

prevalence of psychiatric and chronic pain comorbidities in fibromyalgia: An action systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(1), 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.10.006>

Koenen, K. C., Ratanatharathorn, A., Ng, L., Mclaughlin, K. A., Bromet, E. J., Karam, E. G., Ruscio, A. M., Benjet, C., Scott, K., Atwoli, L., Alonso, J., Ciutan, M., Girolamo, G. De, Degenhardt, L., Gureje, O., Haro, J. M., Kawakami, N., Lee, S., Piazza, M., ... Services, H. (2017). Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychological Medicine*, 47(13), 2260-2274. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000708>.Posttraumatic

Kok, T., de Haan, H., van der Meer, M., Najavits, L., & de Jong, C. (2015). Assessing traumatic experiences in screening for PTSD in substance use disorder patients: What is the gain in addition to PTSD symptoms? *Psychiatry Research*, 226(1), 328-332. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.014>

Konuk, E., Zat, Z., & Kavakçı, Ö. (2018). Fibromyalgia Syndrome Treatment With EMDR Therapy. En M. Luber (Ed.), *Eye Movement Desensitization and Reprocessing EMDR Therapy Scripted Protocols and Summary Sheets. Treating Eating Disorders, Chronic Pain and Maladaptive Self-Care Behaviors*. Springer Publishing Company. <https://doi.org/10.1891/9780826194725.0015>

Lacasse, A., Bourgault, P., & Choinière, M. (2016). Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: A substantial societal burden. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1027-6>

Lachaine, J., Beauchemin, C., & Landry, P. A. (2010). Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain*, 26(4), 284-290. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181cf599f>

Lewis, C., Lewis, K., Roberts, A., Edwards, B., Evison, C., John, A., Meudell, A., Parry, P., Pearce, H., Richards, N., Jones, I., & Bisson, J. I. (2022). Trauma exposure and co-occurring ICD-11 post-traumatic stress disorder and complex post-traumatic stress disorder in adults with lived experience of psychiatric disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 0-2. <https://doi.org/10.1111/acps.13467>

Lichtenstein, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018). The complexities of fibromyalgia

and its comorbidities. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(1), 94-100.

<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000464>

Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. P. (2020). Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pain*, 21(11-12), 1085-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.01.003>

Løge-Hagen, J. S., Sæle, A., Juhl, C., Bech, P., Stenager, E., & Mellentin, A. I. (2019). Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 15(245), 1098-1105. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.001>

Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Flub, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longle, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318-328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>

Maercker, A., Cloitre, M., Bachem, R., Schlumpf, Y. R., Khoury, B., Hitchcock, C., & Bohus, M. (2022). Complex post-traumatic stress disorder. *Lancet*, 400(10345), 60-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00821-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00821-2).

Maffei, M. E. (2020). Fibromyalgia: Recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 1-27. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877>

Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)

Mansiz-Kaplan, B., Ayhan, F. F., Cagli, M., Atik, F., & Ece, İ. (2020). A preliminary study of the child abuse and central sensitization in adolescent patients with chronic non-organic chest pain and an overlooked condition: Juvenile fibromyalgia syndrome. *Pediatric Rheumatology*, 18(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00421-0>

- Marcus, S. V. (2008). Phase 1 of Integrated EMDR An Abortive Treatment for Migraine Headaches. *Journal of EMDR Practice and Research*, 2(1), 15-25.
<https://doi.org/10.1891/1933-3196.2.1.15>
- Markkula, R., Järvinen, P., Leino-Arjas, P., Koskenvuo, M., Kalso, E., & Kaprio, J. (2009). Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort. *European Journal of Pain*, 13(7), 744-750.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.09.007>
- Maroufi, M., Zamani, S., Izadikhah, Z., Marofi, M., & O'Connor, P. (2016). Investigating the effect of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) on postoperative pain intensity in adolescents undergoing surgery: a randomized controlled trial. *Journal of Advanced Nursing*, 72(9), 2207-2217.
<https://doi.org/10.1111/jan.12985>
- Marques, A. P., Santo, A. de S. do E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 57(4), 356-363.
<https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>
- Mascarenhas, R. O., Souza, M. B., Oliveira, M. X., Lacerda, A. C., Mendonça, V. A., Henschke, N., & Oliveira, V. C. (2021). Association of Therapies with Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 104-112.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5651>
- Matthijssen, S. J. M. A., Lee, Christopher, W. L., de Roos, C., Barron, I. G., Jarero, I., Shapiro, E., Hurley, E. C., Schubert, S. J., Baptist, J., Amann, B. L., Moreno-Alcázar, A., Tesarz, J., & de Jongh, A. (2020). The Current Status of EMDR Therapy, Specific Target Areas, and Goals for the Future. *Journal of EMDR Practice and Research*, 14(4), 241-284.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1891/EMDR-D-20-00039> 241
- Mazaira, S. (2008). Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos [Haematological adverse effects caused by psychiatric drugs]. *Vertex*, 19(82), 378-386.

- McBeth, J., & Jones, K. (2007). Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 21(3), 403-425.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.003>
- Milstein, R., Amital, D., Arnson, Y., & Amital, H. (2013). Retraumatization eliciting the presentation of fibromyalgia. *Israel Medical Association Journal*, 15(2), 123-124.
- Moncrieff, J. (2016). Misrepresenting harms in antidepressant trials. *BMJ (Online)*, 352, i217. <https://doi.org/10.1136/bmj.i217>
- Moreno-Alcázar, A., Treen, D., Valiente-Gómez, A., Sio-Eroles, A., Pérez, V., Amann, B. L., & Radua, J. (2017). Efficacy of eye movement desensitization and reprocessing in children and adolescent with post-traumatic stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychology*, 8, 1750.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01750>
- Murray, R. M., Quattrone, D., Natesan, S., van Os, J., Nordentoft, M., Howes, O., Di Forti, M., & Taylor, D. (2016). Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *British Journal of Psychiatry*, 209, 361-365. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.182683>
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2010). Intrinsic Brain Connectivity in Fibromyalgia is Associated with Chronic Pain Intensity. *Arthritis Rheum*, 62(8), 2545-2555. <https://doi.org/10.1002/art.27497>
- Nia, N. G., Afrasiabifar, A., & Behnammoghadam, M. (2018). Comparing the effect of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) with guided imagery on pain severity in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Pain Research*, 11, 2107-2113. <https://doi.org/10.2147/JPR.S158981>
- Nicolson, K. (2022). Fibromyalgia and chronic pain: are we asking about (and auditing) psychological trauma or traumatic events? *British Journal of General Practice*, 72(720), 332-333. <https://doi.org/10.3399/bjgp22X719933>
- Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Klengel, T., Atkinson, E. G., Chen, C. Y., Choi, K. W., Coleman, J. R. I., Dalvie, S., Duncan, L. E., Gelernter, J., Levey, D. F., Logue,

- M. W., Polimanti, R., Provost, A. C., Ratanatharathorn, A., Stein, M. B., Torres, K., Aiello, A. E., Almli, L. M., ... Koenen, K. C. (2019). International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nature Communications*, *10*(1), 1-16.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12576-w>
- Norman, R. E., Byambaa, M., De, R., Butchart, A., Scott, J., & Vos, T. (2012). The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*, *9*(11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001349>
- OMS (1992). *CIE-10. Clasificación Internacional de Enfermedades. 10ª Revisión.*
- OMS (2013). Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress. *Assessment and Management of Conditions Specifically Related to Stress: mhGAP Intervention Guide Module (version 1.0)*, 1-273.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649518>
- OMS. (2018). *CIE-11. Clasificación Internacional de Enfermedades. 11ª revisión.*
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism*, *44*(9), 2125-2133.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1)
- Pilz, R., Hartleb, R., Konrad, G., Reininghaus, E., & Unterrainer, H. F. (2017). The role of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) in substance use disorders: A systematic review. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, *85*(10), 584-591. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118338>
- Polimanti, R., Wendt, F. R., Pathak, G. A., Tylee, D. S., Tcheandjieu, C., Hilliard, A. T., Levey, D. F., Adhikari, K., Gaziano, J. M., O'Donnell, C. J., Assimes, T. L., Stein, M. B., & Gelernter, J. (2022). Understanding the comorbidity between posttraumatic stress severity and coronary artery disease using genome-wide information and electronic health records. *Molecular Psychiatry*, *27*, 3961–3969.
<https://doi.org/10.1038/s41380-022-01735-z>
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on

- fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8).
<https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
- Reed, G. M., First, M. B., Kogan, C. S., Hyman, S. E., Gureje, O., Gaebel, W., Maj, M., Stein, D. J., Maercker, A., Tyrer, P., Claudino, A., Garralda, E., Salvador-Carulla, L., Ray, R., Saunders, J. B., Dua, T., Poznyak, V., Medina-Mora, M. E., Pike, K. M., ... Saxena, S. (2019). Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry*, 18(1), 3-19. <https://doi.org/10.1002/wps.20611>
- Rehm, S. E., Koroschetz, J., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T. R., & Baron, R. (2010). A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: Subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology*, 49(6), 1146-1152. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq066>
- Rijkers, C., Schoorl, M., Van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2019). Eating disorders and posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Psychiatry*, 32(6), 510-517. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000545>
- Rodenburg, R., Benjamin, A., de Roos, C., Meijer, A. M., & Stams, G. J. (2009). Efficacy of EMDR in children: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 29(7), 599-606. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.06.008>
- Romeo, A., Tesio, V., Ghiggia, A., Di Tella, M., Geminiani, G. C., Farina, B., & Castelli, L. (2021). Traumatic experiences and somatoform dissociation in women with fibromyalgia. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 14(1), 116-123. <https://doi.org/10.1037/tra0000907>
- Rostaminejad, A., Behnammoghadam, M., Rostaminejad, M., Behnammoghadam, Z., & Bashti, S. (2017). Efficacy of eye movement desensitization and reprocessing on the phantom limb pain of patients with amputations within a 24-month follow-up. *International Journal of Rehabilitation Research*, 40(3), 209-214. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000227>
- Sakarya, S. T., Akyol, Y., Bedir, A., & Canturk, F. (2011). The relationship between serum antioxidant vitamins, magnesium levels, and clinical parameters in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Clinical Rheumatology*, 30(8), 1039-1043.

<https://doi.org/10.1007/s10067-011-1697-2>

Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Atzeni, F., Gorla, R., Kosek, E., Choy, E. H., Bazzichi, L., Häuser, W., Ablin, J. N., Aloush, V., Buskila, D., Amital, H., Da Silva, J. A. P., Perrot, S., Morlion, B., Polati, E., Schweiger, V., Coaccioli, S., Varrassi, G., ... Batticciotto, A. (2021). Fibromyalgia position paper. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 39(130), S186-S193.

<https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/i19pig>

Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645-660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>

Sathappan, A. V., Luber, B. M., & Lisanby, S. H. (2019). The dynamic Duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 89, 347-360.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.006>

Seidler, G. H., & Wagner, F. E. (2006). Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: A meta-analytic study. *Psychological Medicine*, 36(11), 1515-1522.

<https://doi.org/10.1017/S0033291706007963>

Shalev, A., Liberzon, I., & Marmar, C. (2017). Post-Traumatic Stress Disorder. *The New England Journal of Medicine*, 376(25), 2459-2469.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>

Shapiro, F. (1989). Eye movement desensitization: A new treatment for post-traumatic stress disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 20(3), 211-217. [https://doi.org/10.1016/0005-7916\(89\)30025-6](https://doi.org/10.1016/0005-7916(89)30025-6)

Sieczkowska, S. M., Smaira, F. I., Mazzolani, B. C., Gualano, B., Roschel, H., & Peçanha, T. (2021). Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(3), 576-587.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.04.004>

- Simpson, T. L., Goldberg, S. B., Loudon, D. K. N., Blakey, S. M., Hawn, S. E., Lott, A., Browne, K. C., Lehavot, K., & Kaysen, D. (2021). Efficacy and acceptability of interventions for co-occurring PTSD and SUD: A meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders, 84*, 102490. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102490>
- Siracusa, R., Di Paola, R., Cuzzocrea, S., & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *International Journal of Molecular Sciences, 22*(8), 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- Slade, G. D., Conrad, M., Diatchenko, K., Rashid, N., Zhong, S., Smith, S., Rhodes, J., Medvedev, A., Makarov, S., Maixner, W., & G., N. A. (2011). Cytokine Biomarkers and Chronic Pain: Association of Genes, Transcription, and Circulating Proteins with Temporomandibular Disorders and Widespread Palpation Tenderness. *Pain, 152*(12), 2802-2812. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.09.005>
- Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience, 338*, 114-129. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006>
- Song, S. J., Subica, A., Kaplan, C., Tol, W., & De Jong, J. (2018). Predicting the mental health and functioning of torture survivors. *Journal of Nervous and Mental Disease, 206*(1), 33-39. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000678>
- Sosa-Reina, M. D., Nunez-Nagy, S., Gallego-Izquierdo, T., Pecos-Martín, D., Monserrat, J., & Álvarez-Mon, M. (2017). Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed Research International, 2017*(2356346), 1-14. <https://doi.org/10.1155/2017/2356346>
- Stein, D. J., McLaughlin, K. A., Koenen, K. C., Atwoli, L., Friedman, M. J., Hill, E. D., Maercker, A., Petukhova, M., Shahly, V., Van Ommeren, M., Alonso, J., Borges, G., De Girolamo, G., De Jonge, P., Demyttenaere, K., Florescu, S., Karam, E. G., Kawakami, N., Matschinger, H., ... Kessler, R. C. (2014). DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: Investigating «narrow» and «broad» approaches. *Depression and Anxiety, 31*(6), 494-505. <https://doi.org/10.1002/da.22279>

- Stilling, J. M., Monchi, O., Amoozegar, F., & Debert, C. T. (2019). Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache*, 59(3), 339-357.
<https://doi.org/10.1111/head.13479>
- Sumpton, J. E., & Moulin, D. E. (2008). Fibromyalgia: Presentation and management with a focus on pharmacological treatment. *Pain Research and Management*, 13(6), 477-483. <https://doi.org/10.1155/2008/959036>
- Tahan, M., Taheri, H., & Saleem, T. (2021). Review of psychological trauma: Theory, practice, policy and research. *Rivista di Psichiatria*, 56(2), 64-73.
<https://doi.org/10.1708/3594.35764>
- Tan, A. C., Jaaniste, T., & Champion, D. (2019). Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia Syndrome: Life-Course Risk Markers in Young People. *Pain Research and Management*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6584753>
- Teicher, M. H., Gordon, J. B., & Nemeroff, C. B. (2021). Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Molecular Psychiatry*, 1-8.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01367-9>
- Teodoro, T., Edwards, M. J., & Isaacs, J. D. (2018). A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1-12. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317823>
- Terr, L. C. (1991). Childhood traumas: An outline and overview. *American Journal of Psychiatry*, 148(1), 10-20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1176/ajp.148.1.10>
- Tesarz, J., Wicking, M., Bernardy, K., & Seidler, G. H. (2019). EMDR therapy's efficacy in the treatment of pain. *Journal of EMDR Practice and Research*, 13(4).
<https://doi.org/10.1093/rfs/hhw031>
- Theadom, A., Cropley, M., & Humphrey, K. L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 62(2), 145-151. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.09.013>

- Tovar Sánchez, M. A. (2005). Fibromialgia. *Colombia Médica*, 36(4), 287-291.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342005000400010&lng=en&tlng=es.
- van der Kolk, B. (2015). *El cuerpo lleva la cuenta: Cerebro, mente y cuerpo en la superación del trauma*. Eleftheria.
- van der Kolk, B. A., Brown, P., & van der Hart, O. (1989). Pierre Janet on post-traumatic stress. *Journal of Traumatic Stress*, 2(4), 365-378.
<https://doi.org/10.1007/BF00974596>
- Van Houdenhove, B., & 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>
- Vera Cruz, G., Bucourt, E., Réveillère, C., Martailé, V., Joncker-Vannier, I., Goupille, P., Mulleman, D., & Courtois, R. (2022). Machine learning reveals the most important psychological and social variables predicting the differential diagnosis of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Rheumatology International*, 42(6), 1053-1062. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04916-1>
- Walker, E. A., Keegan, D., Gardner, G., Sullivan, M., Bernstein, D., & Katon, W. J. (1997). Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosomatic Medicine*, 59(6), 572-577. <https://doi.org/10.1097/00006842-199711000-00003>
- Wang, P. S., Wu, S. L., & Ching, H. Y. (2014). The use of psychiatric drugs and worsening body mass index among inpatients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 235-238.
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000027>
- Wessely, S., Nimnuan, C., & Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes: One or many? *Lancet*, 354(9182), 936-939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08320-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08320-2)
- White, K. P., Carette, S., Harth, M., & Teasell, R. W. (2000). Trauma and fibromyalgia: Is there an association and what does it mean? *Seminars in Arthritis and*

Rheumatism, 29(4), 200-216. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(00\)80009-8](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80009-8)

White, K. P., Nielson, W. R., Harth, M., Ostbye, T., & Speechley, M. (2002). Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: Psychological distress in a representative community adult sample. *Journal of Rheumatology*, 29(3), 588-594.

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., C., B., Goldenberg, D. L., & Tugwell, P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatology*, 33(2), 160-172. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/art.1780330203>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.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., & 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., & 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>

Wood, E., Ricketts, T., & Parry, G. (2018). EMDR as a treatment for long-term depression: A feasibility study. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 91(1), 63-78. <https://doi.org/10.1111/papt.12145>

Xiong, H.-Y., Zheng, J.-J., & Wang, X.-Q. (2022). Non-invasive Brain Stimulation for Chronic Pain: State of the Art and Future Directions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15(May). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.888716>

Yavne, Y., Amital, D., Watad, A., Tiosano, S., & Amital, H. (2018). A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. En *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 48, Número 1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.011>

Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(October), 1-22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>