



Universitat de Lleida

Atención y funciones ejecutivas en la fibromialgia

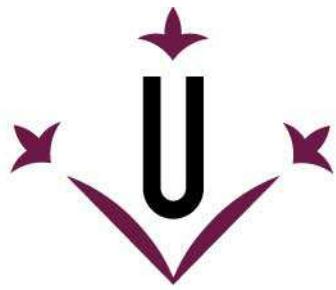
Olga Gelonch Rosinach

<http://hdl.handle.net/10803/459075>

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. 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.



Universitat de Lleida

TESIS DOCTORAL

Atención y Funciones Ejecutivas en la Fibromialgia

Olga Gelonch Rosinach

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad de Lleida
Programa de Doctorado en Salud

Directores:
Dra. Maite Garolera
Dr. Josep Pifarré

2017

AGRADECIMIENTOS

Durante estos años han sido muchas las personas que han participado en este trabajo de una manera directa o indirecta y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado.

En primer lugar quiero agradecer a la Dra. Maite Garolera y al Dr. Josep Pifarré, mis dos directores de tesis, por la confianza depositada en mí y su apoyo constante, que me ha proporcionado la seguridad que en muchas ocasiones me faltaba y, al mismo tiempo, ha estimulado mi interés por la investigación. Gracias, también, por haberme guiado y acompañado a lo largo de toda esta etapa, por todas sus aportaciones y ayuda ante las dificultades que han ido apareciendo en el camino, y por haber estado siempre dispuestos a dedicarme su tiempo y conocimientos.

Al Dr. Rosselló y a todo el equipo que constituye la Unidad de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Santa María de Lleida por permitirme desarrollar mi investigación en la Unidad, por su acogida y por toda la ayuda proporcionada en las diferentes etapas de la investigación. Gracias por darme la oportunidad de introducirme en este complejo pero fascinante mundo de la fibromialgia y permitirme acercar a la realidad de los pacientes para poder comprenderla mejor.

Al Dr. Joan Valls, por haberme dedicado su tiempo e introducirme en la metodología y en el análisis de datos, por todas sus orientaciones e importantes consejos y por sus aportaciones innovadoras que han revertido, sin lugar a dudas, en una mejora del trabajo final. Gracias, también, por su paciencia en responder a mis muchas preguntas y por enseñarme a tener una mirada crítica y a trabajar con rigor científico.

A Gerard Castellá, que no dudó ni un momento en proporcionarme su ayuda cuando la necesité, por su amabilidad, cercanía e inmediatez, dedicándose su tiempo en resolver mis muchas dudas sobre la estadística. Por su enorme paciencia en explicarme una y otra vez los mismos conceptos, que me ayudaron a comprender aspectos que eran totalmente incomprensibles inicialmente para mí. Gracias por ayudarme a llegar a un punto final que me parecía inicialmente inalcanzable.

A Olalla Varela, por su inestimable ayuda en la evaluación de los pacientes del Centro de Salud Mental de Adultos del Hospital Santa María, por su gran amabilidad, por su tiempo, por todas sus importantes aportaciones, y por haber hecho tan fácil trabajar a su lado.

También quiero hacer llegar un agradecimiento muy especial a los pacientes y controles que hicieron posible este estudio. Gracias por su tiempo y colaboración a los pacientes de la Unidad de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Santa María de Lleida, y también a los pacientes del Centro de Salud Mental de Adultos del mismo hospital. Y un agradecimiento muy especial a todos los controles que han participado desinteresadamente en este trabajo demostrando su solidaridad. Sin la colaboración de todos ellos no habría sido posible presentar esta tesis.

Deseo también expresar todo mi agradecimiento a mi familia, amigos y compañeros de trabajo, a quienes he tenido demasiado abandonados durante el desarrollo de esta tesis. Les agradezco enormemente su apoyo incondicional y cariño y su paciencia para entender este proceso. Un agradecimiento muy especial a Xavi, mi marido y compañero, por estar siempre a mi lado, por todos sus sabios y prácticos consejos, por ayudarme a reaccionar en los momentos difíciles y por espolearme a no desfallecer.

ÍNDICE

1. RESÚMENES	5
2. INTRODUCCIÓN	11
2.1. Presentación	13
2.2. Criterios diagnósticos	14
2.3. Epidemiología	15
2.4. Etiología y Patogénesis	16
2.5. Comorbilidad en la FM	18
2.6. Cognición en la fibromialgia	21
2.7. Síntomas de la FM que influyen en la cognición: dolor crónico, depresión y trastornos del sueño	27
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	31
3.1. Justificación	33
3.2. Objetivos	34
3.3. Hipótesis	35
4. MÉTODO	37
4.1. Diseño de los estudios	39
4.2. Sujetos a estudio	40
4.3. Variables	43
4.4. Análisis estadístico	45
5. RESULTADOS	49
5.1. Resumen de los resultados	51
5.2. Artículo 1	57
5.3. Artículo 2	75
5.4. Artículo 3	97
5.5. Artículo 4	109
6. DISCUSIÓN	153
6.1. Discusión global de los resultados	155
6.2. Limitaciones	162
6.3. Líneas de futuro	164

6.4. Verificación de las hipótesis	165
7. CONCLUSIONES	167
8. BIBLIOGRAFÍA	171
9. ANEXO	187
9.1. Abreviaturas	189
9.2. Nuevos Criterios Diagnósticos de la FM (2010)	190
9.3. Autorización del Comité de Ética	192
9.4. Hoja de Información al Participante	194
9.5. Hoja de Consentimiento Informado	200
9.6. Hoja de recogida de datos	202

RESÚMENES

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de esta tesis es estudiar el rendimiento neuropsicológico en mujeres con fibromialgia (FM), y su relación con las quejas cognitivas y con los síntomas asociados a la enfermedad.

Metodología: Esta tesis está formada por 4 artículos, de los cuales el primero es una revisión bibliográfica de la literatura desde 1990 hasta 2012, otro fue un estudio con un diseño descriptivo transversal y los otros dos fueron estudios de casos y controles. El estudio transversal incluyó una muestra de 105 mujeres diagnosticadas de FM, y en él se analizaron las quejas cognitivas, que se relacionaron con el rendimiento neuropsicológico y con variables clínicas de las pacientes. El primero de los estudios de casos y controles incluyó una muestra de 82 mujeres con FM y 42 mujeres controles sanas, y en él se comparó el rendimiento de los 2 grupos en medidas subjetivas y objetivas de funcionamiento ejecutivo. El último de los estudios estuvo formado por 110 mujeres con FM, 50 mujeres controles sanas y 33 mujeres con trastornos depresivos sin FM y se comparó el rendimiento entre los grupos en medidas objetivas de funcionamiento cognitivo.

Resultados: Un 82.9% de las pacientes con FM referían quejas cognitivas, y éstas se relacionaron con los síntomas emocionales, el rendimiento en la memoria de trabajo y el funcionamiento en las actividades cotidianas. El grupo FM presentó un peor rendimiento en las medidas subjetivas y objetivas de funcionamiento ejecutivo respecto al grupo control. La mayoría de estas diferencias desaparecieron al controlar la influencia de los síntomas emocionales, pero permanecieron diferencias en la valoración subjetiva del funcionamiento de la memoria de trabajo y en el rendimiento en una tarea de inhibición cognitiva. El grupo FM y el grupo Trastorno Depresivo se diferenciaron en que el grupo FM presentó un peor rendimiento en la flexibilidad cognitiva y una mejor ejecución en la atención selectiva.

Conclusiones: Las personas con FM refieren presentar problemas cognitivos que les repercuten en su funcionamiento cotidiano. Los síntomas depresivos, la alteración en la memoria de trabajo y las limitaciones en las actividades de la vida diaria fueron variables predictivas de las quejas cognitivas. El rendimiento cognitivo de las personas con FM se caracteriza por un patrón de disfunción cognitiva en los dominios atencionales y ejecutivos; una gran parte de esta alteración se explica por los efectos de la depresión, aunque otra parte se explica por los efectos de la FM o por su interacción con la depresión. Es conveniente que en la práctica clínica se tengan en cuenta las quejas cognitivas que manifiestan los pacientes y se implanten protocolos de evaluación cognitiva y programas de intervención que aborden los síntomas emocionales y los cognitivos para mejorar la funcionalidad y la calidad de vida de las personas con FM.

RESUM

Objectiu: L'objectiu d'aquesta tesi és estudiar el rendiment neuropsicològic en dones amb fibromiàlgia (FM) i la seva relació amb les queixes cognitives i els símptomes associats a la malaltia.

Metodologia: Aquesta tesi està formada de 4 articles, dels quals el primer és una revisió bibliogràfica de la literatura des de 1990 fins a 2012, un altre va ser un estudi amb un disseny descriptiu transversal i els altres dos van ser estudis de casos i controls. L'estudi transversal va incloure una mostra de 105 dones diagnosticades de FM, i en ell es van analitzar les queixes cognitives, que es van relacionar amb el rendiment neuropsicològic i amb variables clíniques de les pacients. El primer dels estudis de casos i controls va incloure una mostra de 82 dones amb FM i 42 dones controls sanes, i en ell es va comparar el rendiment dels 2 grups en mesures subjectives i objectives de funcionament executiu. L'últim dels estudis de casos i controls va estar format per 110 dones amb FM, 50 dones controls sanes i 33 dones amb trastorns depressius sense FM i es va comparar el rendiment entre els grups en mesures objectives de funcionament cognitiu.

Resultats: Un 82.9% de les pacients amb FM referien queixes cognitives, i aquestes es van relacionar amb els símptomes emocionals, el rendiment en la memòria de treball i el funcionament en les activitats quotidianes. El grup FM va presentar un pitjor rendiment en la valoració subjectiva del seu funcionament executiu respecte al grup control i també un pitjor rendiment en els tests neuropsicològics de funcions executives. La majoria d'aquestes diferències van desaparèixer al controlar la influència dels símptomes emocionals, però romanent diferències en la valoració subjectiva del funcionament de la memòria de treball i en el rendiment en una tasca d'inhibició cognitiva. El grup FM i el grup Trastorn Depressiu es van diferenciar en què el grup FM va presentar un pitjor rendiment en la flexibilitat cognitiva i una millor execució en l'atenció selectiva.

Conclusions: Les persones amb FM refereixen presentar problemes cognitius que els repercuten en el seu funcionament quotidià. Els símptomes depressius, l'alteració en la memòria de treball i les limitacions en les activitats de la vida diària van ser variables predictives de les queixes cognitives. El rendiment cognitiu de les persones amb FM es caracteritza per un patró de disfunció cognitiva en els dominis atencional i executius; una gran part d'aquesta alteració s'explica pels efectes de la depressió, encara que una altra part s'explica pels efectes de la FM o per la seva interacció amb la depressió. És convenient que en la pràctica clínica es tinguin en compte les queixes cognitives que manifesten els pacients i s'implantin protocols d'avaluació cognitiva i programes d'intervenció que abordin els símptomes emocionals i els cognitius per millorar la funcionalitat i la qualitat de vida de les persones amb FM.

SUMMARY

Objective: The objective of this thesis is to study the neuropsychological performance in women with FM, its relation with cognitive complaints and with the symptoms associated with the disease.

Methodology: This thesis consists of 4 articles. The first is a bibliographical review of the literature from 1990 to 2012, another was a study with a descriptive cross-sectional design and the other two were case-control studies. The cross-sectional study included a sample of 105 women diagnosed with FM, and it analyzed cognitive complaints, which were related to neuropsychological performance and to clinical variables of the patients. The first of the case-control studies included a sample of 82 women with FM and 42 healthy controls, comparing the performance of the 2 groups in subjective and objective measures of executive functioning. The last of the studies consisted of 110 women with FM, 50 healthy controls and 33 women with non-FMD depressive disorders, and compared the performance between the groups in objective measures of cognitive functioning

Results: 82.9% of patients with FM reported cognitive complaints, and these were related to emotional symptoms, performance in working memory and with functioning in daily activities. The FM group presented a worse performance in the subjective evaluation of its executive functioning in relation to the healthy group and also a worse performance in the neuropsychological tests of executive functions. Most of these differences disappeared when controlling the influence of emotional symptoms, but differences remained in the subjective assessment of working memory functioning and performance in a task of cognitive inhibition. The FM group and the Depressive Disorder group differed only in that the FM group presented a worse performance in cognitive flexibility and a better execution in selective attention.

Conclusions: People with FM report cognitive problems that affect their daily functioning. Depressive symptoms, impairment in working memory and disability in activities of daily living were predictive variables of cognitive complaints. The cognitive performance of people with FM is characterized by a pattern of cognitive dysfunction in the attentional and executive domains; a large part of this alteration is explained by the effects of depression, although another part is explained by the effects of fibromyalgia or by its interaction with depression. In clinical practice, it would be important to take into account cognitive complaints reported by patients and implement cognitive assessment protocols and intervention programs addressing emotional and cognitive symptoms to improve the functionality and quality of life of people with FM.

INTRODUCCIÓN

2.1. PRESENTACIÓN

La Fibromialgia (FM) es un síndrome crónico que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético generalizado, de origen no articular, y que a menudo va acompañado de otros síntomas como fatiga, trastornos del sueño, sintomatología ansiosa y depresiva, rigidez matutina, entumecimiento, hipersensibilidad al frío, cefaleas y disfunción cognitiva (Mease et al., 2008; Wolfe, Clauw, et al., 2010). La FM se diferencia de la mayoría de entidades clínicas relacionadas con el dolor crónico generalizado porque incluye una serie de síntomas no-relacionados con el dolor, como la fatiga, el sueño no-reparador, las alteraciones cognitivas o los trastornos somáticos (Wolfe, Brähler, Hinz, & Häuser, 2013).

La FM fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992, que la define como "una profunda y extensa alteración del sistema nociceptivo que lleva al paciente a presentar dolor continuo generalizado, activación permanente de este sistema y agotamiento de los mecanismos de control, desencadenando en gran parte de los casos un fracaso de los mecanismos adaptativos". Asimismo, también está tipificada en el Manual de Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) con el código M79.7, clasificada dentro de las enfermedades de reumatismo no articular.

Se trata de un síndrome de etiología desconocida que presenta una gran heterogeneidad en su expresión clínica. El diagnóstico de FM es esencialmente clínico (ausencia de alteraciones analíticas, radiológicas y anatomo-patológicas), y con frecuencia se trata de un diagnóstico difícil porque los síntomas acostumbran a ser vagos y generalizados. Además, los pacientes con FM frecuentemente presentan un elevado número de síntomas, que pueden variar en intensidad y también pueden experimentar cambios a lo largo del tiempo y con el tratamiento. Existe importante acuerdo entre los investigadores en que la enfermedad puede ser trazada dentro de una escala dimensional continua, en la que los pacientes podrán presentar diferentes grados de intensidad de los síntomas o severidad de la enfermedad (Wolfe et al., 2013).

La repercusión de la FM en la calidad de vida relacionada con la salud se ha puesto de relevancia en multitud de estudios, los cuales han señalado que la enfermedad supone una carga sustancial sobre los pacientes debido a los síntomas y la pérdida de funcionalidad y productividad. Los pacientes con FM suelen reportar limitaciones en la función física, en las actividades de la vida diaria y en una diversidad de ámbitos físicos y mentales de la calidad de vida relacionada con la salud (Bernard, Prince, & Edsall, 2000; Ghavidel-Parsa et al., 2016; Schaefer et al., 2011).

También se ha constatado un mayor consumo de recursos por parte de las personas afectadas por FM en comparación con la población no afectada, como un mayor consumo de medicación analgésica y visitas médicas. También resulta relevante señalar la repercusión económica indirecta que supone esta enfermedad, como es la baja tasa de trabajo activo entre los pacientes con FM, con muchas personas en baja por enfermedad y una gran cantidad de mujeres dedicadas a tareas domésticas (Mas, Carmona, Valverde, Ribas, & EPISER Study Group, 2008). Los estudios también señalan que aunque la mayoría de los pacientes reciben tratamiento farmacológico para tratar los diferentes síntomas de la FM, éstos continúan reportando altos niveles de dolor, ansiedad, depresión, alteración del sueño y limitaciones funcionales, manteniéndose los niveles de carga de la enfermedad 2 años después del diagnóstico inicial (Schaefer et al., 2016).

2.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el año 1990, el *American College of Rheumatology* (ACR) publicó los criterios de clasificación de la FM (Wolfe et al., 1990), los cuales se basaban en un examen de puntos dolorosos, y requerían una evaluación por especialistas.

Estos criterios incluían:

- Presencia de dolor crónico (de más de 3 meses de duración) y generalizado (en el menos 3 de los 4 cuadrantes corporales)
- Presencia de dolor en 11 o más de los 18 puntos dolorosos específicos

Con el paso de los años fueron apareciendo una serie de objeciones a aquellos primeros criterios diagnósticos. Algunas de las objeciones eran de tipo práctico, derivadas de las dificultades para poder ser aplicados desde la atención primaria, que era donde se realizaban la mayoría de diagnósticos, pero donde no se disponía de conocimientos específicos para poder hacer esta valoración de puntos dolorosos. Otras de las objeciones surgieron por el mayor reconocimiento de la importancia del resto de síntomas que también se encontraban presentes en la mayoría de los enfermos, y que no habían sido incluidos en aquellos primeros criterios diagnósticos, como la fatiga, los trastornos del sueño, los trastornos emocionales, la alteración cognitiva, cefaleas, o el síndrome de colon y / o vejiga irritable.

En el año 2010 se propusieron unos nuevos criterios diagnósticos, los cuales eliminaban la valoración por parte del médico de los puntos dolorosos, simplificándose el diagnóstico, al no requerir de un entrenamiento especializado por parte del médico. Estos nuevos criterios evaluaban el número de zonas en las que el paciente refería presentar dolor, juntamente con la gravedad de los síntomas. Estos nuevos criterios se basaban en los siguientes 2 indicadores: el Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index, WPI) y la Escala de gravedad de síntomas (Symptom Severity Score, SS-Score).

Los nuevos criterios para el diagnóstico de FM incluyen las siguientes 3 condiciones (Wolfe, Michaud, Li, & Katz, 2010):*

- 1. Una de las 2 situaciones en el total de puntuaciones en las escalas WPI y SS-Score:*
 - a. 1a. Presentar una WPI ≥ 7 y una SS-Score ≥ 5 .*
 - b. 1b. Que la puntuación en WPI se encuentre entre 3 y 6 y la SS-Score sea ≥ 9*
- 2. Los síntomas deben haber estado presentes en un grado similar durante un periodo mínimo de 3 meses*
- 3. El paciente no presenta otro trastorno que podría explicar el dolor*

* Ver Anexo 2

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

La FM es una enfermedad frecuente, aunque su prevalencia varía en función de la población estudiada y los criterios utilizados. Un estudio reciente realizado en Escocia del norte dio un rango de prevalencia de esta enfermedad entre el 2%-7% (Jones et al., 2015). Queiroz (2013) analizó los resultados de investigaciones epidemiológicas sobre la FM realizadas en 26 países, dando un promedio de prevalencia de la enfermedad de un 2.7%, con unos rangos que iban del 0,4% de Grecia hasta el 9,3% de Túnez. Por continentes, la prevalencia en América fue del 3,1%, en Europa del 2,5% y del 1,7% en Asia. El estudio también confirmó que se trata de una enfermedad mucho más prevalente en mujeres, con una prevalencia media de un 4,2% en contraste con el 1,4% de los hombres, con una ratio hombre-mujer de 3:1. Asimismo, la prevalencia también es significativamente más elevada en las personas de mediana edad (30-50 años) o en edades superiores a los 50 años, aunque también se ha descrito en niños.

Los estudios que han analizado la asociación de la FM con el nivel educativo informan de cifras más elevadas de prevalencia en los pacientes con niveles educativos más bajos, así como también con los niveles socioeconómicos más bajos (Queiroz, 2013).

En España, la Sociedad Española de Reumatología promovió el estudio EPISER - Estudio de la Prevalencia de Enfermedades reumáticas en la población española (Carmona, Ballina, Gabriel, & Laffon, 2001; Mas et al., 2008), con el objetivo de estudiar la prevalencia de las enfermedades musculoesqueléticas, donde se incluyó la FM. Los resultados de este estudio dieron una prevalencia en España del 2,4% (IC 95%: 1,5 a 3,2), 4,2% en mujeres y 0,2% en hombres. En números absolutos, supone unas 700.000 personas afectadas de FM en España. En cuanto a la distribución de la enfermedad por grupos de edad, se identificó en todos los grupos de edad, con una prevalencia máxima entre los 40 y 49 años (4,9%), siendo relativamente infrecuente en personas que superan los 80 años de edad. Los años de escolarización se encuentran inversamente relacionados con la frecuencia de presentación de FM, con una prevalencia de un 4,8% para las personas sin estudios, un 3% para las personas con estudios primarios, disminuyendo hasta un 0,6% en las personas con estudios universitarios. La distribución de la enfermedad tampoco es homogénea en función del entorno, siendo mucho más frecuente en entornos rurales (4,1%) que en entornos urbanos (1,7%).

2.4. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La etiología y la patogénesis de la FM todavía no se entienden completamente, si bien la sensibilización central se considera el principal mecanismo implicado en ella. Los pacientes con FM presentan una disfunción del sistema nociceptivo, responsable de la detección de amenazas a través de la elaboración y modulación del dolor, la activación de los mecanismos de alerta y estrés y las consiguientes respuestas fisiológicas adaptativas. En concreto, el dolor de la FM parece ser debido a una amplificación central de los procesos sensoriales, incluyendo la nocicepción, la propiocepción y la percepción auditiva, que se traduce, entre otros, en la presencia de alodinia (dolor en respuesta a un estímulo no nociceptivo) e hiperalgesia (aumento de la sensibilidad al dolor). En consecuencia, se asume que en la FM existe una hiperexcitabilidad y sensibilización del sistema nociceptivo, pero también una disminución en la actividad de las respuestas inhibitorias o descendientes que el sistema utiliza para la modulación y el control del dolor. Estas respuestas inhibitorias, en condiciones fisiológicas normales, actúan favoreciendo la desaparición del dolor cuando se elimina la amenaza.

Este estado de sensibilización persistente en el sistema nociceptivo característico de la FM explica la activación del estado de alerta, la hiperactividad del sistema neurovegetativo y los cambios a largo plazo del sistema neuroendocrino observados en estos pacientes y que se relacionan con otras manifestaciones clínicas de la enfermedad que acompañan con frecuencia la sintomatología dolorosa (Montoya et al., 2006).

Un reciente metaanálisis que incluyó 22 estudios que evaluaron los cambios inducidos por el dolor en el cerebro de personas con FM identificó un grado moderado de evidencia de una alteración en la conectividad cerebral en la red del dolor de estos pacientes. Los resultados de esta revisión sistemática señalan la identificación de un patrón más elevado de activación de la matriz de dolor en los pacientes con FM, así como una disminución de la conectividad funcional en la vía descendente de modulación del dolor. Este mismo estudio también halló un grado moderado de evidencia de una disminución del volumen de materia gris en regiones cerebrales específicas en el cerebro de personas con FM, principalmente en el córtex cingulado anterior, corteza prefrontal e ínsula (Cagnie et al., 2014).

Aunque la sensibilización central se considera el principal mecanismo implicado en esta enfermedad, en la actualidad se han descrito otros factores que también parecen desempeñar un papel importante. Entre ellos, factores neuroendocrinos y anomalías del sistema nervioso autónomo, características genéticas, cambios psicosociales y estrés ambiental, se consideran responsables de la fisiopatología de la FM (Bellato et al., 2012). En los últimos años, se ha añadido el estrés oxidativo como un factor importante a tener en cuenta en la patogénesis de la enfermedad. Diversos estudios han hallado niveles más elevados en las citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias en los pacientes con FM (Ranzolin et al., 2016; Yildirim & Alp, 2017).

Se ha sugerido un modelo biopsicosocial de variables que interactúan en la predisposición, desencadenamiento y perpetuación de la FM. Entre las variables psicosociales, los eventos negativos de la vida y experiencias traumáticas parecen desempeñar un papel en la predisposición a la FM. El estrés físico y/o biológico y/o psicosocial en el contexto de una predisposición genética apropiada y la historia de aprendizaje producen reacciones del sistema nervioso autónomo, endocrino y central que producen los síntomas de la FM, tales como dolor, fatiga, trastornos del sueño, síntomas autonómicos y psicológicos (Sommer et al., 2012). Häuser et al. (2013) pusieron de relevancia la relación entre el Trastorno Por Estrés Postraumático (TEPT) y los síntomas de la FM, y conceptualizaron el TEPT como un marcador de vulnerabilidad al estrés en el cual las personas susceptibles al estrés son más propensas a desarrollar dolor crónico generalizado y otros problemas de salud, incluyendo la FM, cuando ocurre un evento traumático potencial.

Además, constataron que la FM y el TEPT comparten una serie de síntomas similares, y que las experiencias traumáticas y el TEPT aumentan el riesgo de desarrollar FM.

2.5. COMORBILIDAD EN LA FM

La FM presenta una elevada comorbilidad con una gran variedad de patologías, hecho que ha sido puesto de relevancia en multitud de estudios. Weir et al. (2006) presentaron los resultados de un extenso estudio retrospectivo de cohortes, reportando una elevada presencia de comorbilidad de la FM con otras patologías, como cefaleas y migrañas, síndrome de colon irritable, síndrome de fatiga crónica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, trastornos del sueño, hipertensión, diabetes tipo II, depresión y ansiedad. Por su parte, Vincent, Whipple, McAllister, Aleman y St Sauver (2015) llevaron a cabo un estudio transversal para evaluar la prevalencia de las múltiples condiciones crónicas y el uso de medicación en una muestra de adultos con FM pertenecientes al condado de Olmsted, Minnesota. En sus resultados encontraron que más de un 50% de los pacientes con FM presentaban 7 o más condiciones médicas crónicas. De éstas, los diagnósticos más frecuentes fueron los de artritis degenerativa, la depresión, las migrañas y dolores de cabeza crónicos y la ansiedad. También Walitt, Nahin, Katz, Bergman y Wolfe (2015) estudiaron las características de una muestra de personas que cumplían criterios de FM en la población general mediante la administración de una encuesta de salud poblacional de Estados Unidos (el *National Health Interview Survey*), a la que añadieron unas preguntas específicas basadas en los criterios ACR 2010 de FM y que fue completada por 415 personas con criterios clínicos de FM. En sus resultados concluyeron que todos los trastornos médicos fueron más comunes en las personas con FM que en la población general (por ejemplo, el infarto de miocardio, la hipertensión y la diabetes fueron el doble de frecuentes en los pacientes con FM que en la población general).

En el año 1994, Yunus utilizó el concepto de “síndrome disfuncional” para incluir un grupo amplio de enfermedades que, como la FM, presentaban unos síntomas comunes y que, además, presentaban una elevada comorbilidad entre ellas (Yunus, 1994, 2012). Este grupo de enfermedades lo constituían la FM, el síndrome de intestino irritable o la dispepsia no ulcerosa, el síndrome premenstrual o dolor pélvico crónico, el síndrome de hiperventilación, la fatiga crónica, el dolor tensional, el síndrome de piernas inquietas y la sensibilidad química múltiple. Estas enfermedades comparten unos síntomas comunes, que son el dolor, el cansancio, los problemas de sueño y la hiperalgesia generalizada, además de una prevalencia clara en población femenina.

En la actualidad este grupo de enfermedades ha pasado a denominarse "Síndromes de sensibilización central (SSC)", recibiendo este nombre ante la constatación que todas ellas comparten el mecanismo común consistente en una hipersensibilidad a la estimulación nociva en ausencia de patología estructural (Yunus, 2007, 2008).

Numerosos estudios han confirmado que los pacientes con FM presentan una prevalencia más elevada de trastornos psiquiátricos que la población general. La prevalencia de trastornos del Eje I de la clasificación multiaxial del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 3^a edición revisada, DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1988) se sitúa entre el 48% y el 77,3% siendo los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad los más frecuentes (Epstein et al., 1999; Uguz et al., 2010). Estas frecuencias elevadas de trastornos psiquiátricos han sido observadas no sólo en estudios clínicos, sino también en estudios comunitarios y poblacionales. Y esta asociación también ha sido encontrada en niños con FM (Fietta, Fietta, & Manganelli, 2007). El grupo de Buskila y Cohen (2007) también aportaron evidencias que los pacientes con FM tienen más probabilidad de sufrir trastornos psiquiátricos tales como depresión, trastorno bipolar, ansiedad o trastornos de la alimentación que la población general. Wolfe et al. (2013) encontró que aproximadamente el 40% de los pacientes con FM cumplen los criterios clínicos del DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) para un trastorno de síntomas somáticos.

La comorbilidad entre las patologías relacionadas con el dolor crónico y los trastornos del estado de ánimo como la depresión y la ansiedad ha sido identificada en numerosos estudios, con tasas de prevalencia que oscilan entre el 30% en pacientes con dolor neuropático y cerca del 80% en pacientes con FM (Fietta et al., 2007; Maletic & Raison, 2009). A día de hoy aún no se comprenden bien cuáles son los mecanismos que pueden explicar esta comorbilidad, pero algunos estudios apuntan que estas entidades comparten una serie de alteraciones cerebrales, morfológicas y funcionales (Yalcin & Barrot, 2014). La hipótesis subyacente es que tanto el dolor crónico como la depresión son consecuencia de vulnerabilidades genéticas similares, que incluyen la presencia de alelos poco funcionales que regulan la señalización de las citoquinas monoaminérgicas, glutamatérgicas, neurotróficas, opioides e inflamatorias. Estos determinantes genéticos interactuarían con una serie de factores ambientales negativos, como serían la enfermedad y el estrés psicosocial, los cuales promoverían, en personas vulnerables, una liberación de los mediadores proinflamatorios. En consecuencia, esta disregulación de las vías del estrés/inflamación sería la responsable de promover las alteraciones en los circuitos cerebrales que modulan el estado de ánimo y la respuesta al dolor y al estrés (Maletic & Raison, 2009).

Algunos estudios han señalado el hecho de que las áreas cerebrales implicadas en la regulación del estado de ánimo se encuentran superpuestas con las del procesamiento de los aspectos emocionales del dolor. Esta superposición se da, en concreto, en las áreas corticales prefrontales límbicas y paralímbicas y ello podría explicar la dirección bidireccional entre el dolor y la depresión, en la que los síntomas del dolor empeoran la depresión y contribuyen a que la depresión tenga más probabilidades de desarrollarse (Alciati, Sgiarovello, Atzeni, & Sarzi-Puttini, 2012).

Los estudios que han analizado la prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión en los pacientes con FM constatan que éstos se sitúan en proporciones elevadas, aunque con rangos amplios debido a los diferentes instrumentos utilizados. El grupo de Arnold et al. (2006) compararon pacientes con FM y pacientes sin la enfermedad, y encontraron que en el grupo con FM un 62% presentaban depresión mayor y un 60,3% algún trastorno de ansiedad. Mayorga Buiza et al. (2010) encontraron un 86% de pacientes con síntomas depresivos y un 82% con síntomas de ansiedad en su muestra de pacientes con FM. Un estudio reciente realizado en una población de Catalunya situó la presencia de patología ansiosa y/o depresiva en el 63 y el 53% respectivamente de los pacientes con FM estudiados (Mur, Llordés, Custal, López, & Martínez, 2016).

Gracely, Ceko, & Bushnell (2012) propusieron incluir la FM dentro de los trastornos del espectro afectivo, de igual manera como lo está la depresión, proponiendo que ambas enfermedades pueden ser dos manifestaciones que se situarían dentro de este espectro. FM y depresión comparten una fisiopatología similar y son en gran medida objetivo de los mismos fármacos con doble acción en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos. Diversos estudios han secundado esta hipótesis, señalando además que la relación entre ambos trastornos pueda ser bidireccional. En concreto, la FM y la depresión presentan un patrón similar de síntomas y de trastornos comórbidos, identificándose también elevadas tasas de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) entre familiares de pacientes con FM. Este punto de vista se ve reforzado por el hallazgo de que FM y TDM parecen compartir procesos fisiopatológicos comunes y factores precipitantes y perpetuantes, y que tanto la terapia cognitivo conductual como los antidepresivos son eficaces en el tratamiento de los pacientes con FM (Pae et al., 2008).

También se dispone de algunos estudios que han analizado las variables psicológicas y de personalidad de los pacientes con FM. El grupo de Uguz et al. (2010), encontró que un 31,1% de los pacientes con FM presentaban algún trastorno del Eje II, comparado con un 13,3% de los sujetos del grupo control, resultando ser el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo el más prevalente (23,3% del grupo FM y 3,6% del grupo control), seguido del trastorno por evitación y el pasivo-agresivo (10,7% en el grupo FM vs 2,4% en el grupo control, para cada uno de los dos trastornos). En una línea similar, algunos estudios también han puesto en evidencia el hecho de que los pacientes con FM presentan con elevada frecuencia unas variables de personalidad asociadas con vulnerabilidad psicológica, como baja autoestima, dependencia, pasividad, victimización, irritabilidad, evitación y respuestas desadaptativas a las pérdidas, sugiriendo que estas habilidades de afrontamiento deficitarias podrían ser una parte intrínseca de la psicopatogénesis de la FM (Fietta et al., 2007; Mazza et al., 2009).

2.6. COGNICIÓN EN LA FM

2.6.1. Quejas cognitivas en los pacientes con FM

Aunque el dolor musculoesquelético generalizado es el síntoma principal de la FM, los pacientes refieren, como ha sido expuesto anteriormente, una gran variedad de síntomas, de entre los cuales, las quejas de problemas de memoria y de atención representan una frecuencia muy elevada. En la literatura inglesa estas quejas cognitivas se han denominado "fibrofog", concepto que hace referencia a la sensación que refieren los pacientes de encontrarse en una especie de neblina, con dificultades para concentrarse, acordarse de las cosas, uso del lenguaje, organizarse o realizar actividades multitarea (Arnold et al., 2008; Walitt et al., 2016).

Si bien la elevada presencia de quejas cognitivas en los pacientes con FM ha sido reconocida extensamente en la literatura, este fenómeno ha recibido poca atención, habiéndose dedicado muy pocos estudios a analizar este concepto. Katz et al. (2004) compararon la prevalencia, co-ocurrencia y el impacto de las quejas cognitivas en un grupo de pacientes con FM y un grupo de pacientes con enfermedad reumática sin FM. Los resultados de este estudio concluyeron que los pacientes con FM referían de manera muy significativa mayores quejas de problemas de memoria, confusión mental y dificultades en el lenguaje que los pacientes con enfermedad reumatólogica sin FM. Además, este estudio también señaló la fuerte asociación hallada entre las quejas de problemas de memoria, la severidad de la enfermedad y la peor percepción de salud mental en el grupo de pacientes con FM.

Por su parte, Bennet et al (2007) presentaron los resultados de un estudio en el que se administró una encuesta a una amplia muestra de pacientes diagnosticadas de FM, donde los problemas de memoria y atención fueron el quinto y el sexto síntoma en intensidad y en repercusión en el funcionamiento global de los pacientes, tras la rigidez matutina, la fatiga, el sueño no reparador y el dolor. En una línea muy similar también se desarrollaron los resultados del estudio de Arnold et al. (2008) quienes evaluaron los dominios de síntomas más importantes referidos por los pacientes, así como el impacto de la enfermedad en la calidad de vida y en el su funcionamiento global. Los resultados de este estudio ratificaron que los problemas cognitivos se encontraban significativamente presentes en la enfermedad, apareciendo en el quinto lugar después del dolor, fatiga, trastornos del sueño y los trastornos emocionales.

Unos pocos estudios han analizado la relación entre las quejas de problemas de memoria que manifiestan los pacientes con FM y el rendimiento que éstos presentan en medidas objetivas mediante pruebas neuropsicológicas, sin evidenciarse consenso en los resultados. Mientras que unos estudios encontraron que las quejas de problemas de memoria que manifestaban los pacientes se correlacionaban con el rendimiento en pruebas de memoria objetivas (Glass, Park, Minear, & Crofford, 2005; Park, Glass, Minear, & Crofford, 2001) otro estudio no identificó asociaciones significativas entre ambos aspectos, concluyendo que los pacientes con FM presentaban una tendencia a sobreestimar sus problemas de memoria y atención (Grace, Nielson, Hopkins, & Berg, 1999). Algunos autores también han explorado la relación entre las quejas cognitivas que refieren los pacientes y otras áreas cognitivas además de la memoria, con resultados también dispares. En este sentido, Tesio et al. (2015) no encontraron relación entre las quejas cognitivas de los pacientes y el rendimiento en la prueba de memoria que aplicaron, pero sí identificaron asociaciones con el rendimiento en pruebas de alternancia gráfica y tiempo de reacción. Mientras que Walitt et al. (2016) no identificaron asociaciones entre quejas cognitivas y el rendimiento de los pacientes en una tarea de memoria de trabajo.

A pesar del escaso interés que ha recibido en la literatura científica el estudio de las quejas cognitivas hasta el momento, en los últimos años parece vislumbrarse un leve cambio en esta tendencia, y han aparecido referencias en diferentes contextos señalando la necesidad de dedicar mayor interés al estudio de las quejas cognitivas de estos pacientes (McGuire, 2013; Williams, Clauw, & Glass, 2011). Un empuje importante para destacar la importancia de este concepto ha venido dado al incorporarse la evaluación de las quejas cognitivas en los nuevos criterios diagnósticos de la ACR (Wolfe, Clauw, et al., 2010).

2.6.2. Funciones cognitivas en la FM

El estudio de las funciones cognitivas en la FM ha recibido poca atención en la literatura a lo largo de los años, disponiéndose de un reducido número de estudios que hayan analizado este tema. Las conclusiones que definen globalmente los resultados de los estudios realizados son una falta de consenso en los resultados de los estudios, de manera que unos autores concluyen que no se identifican diferencias entre los pacientes con FM y los controles en sus capacidades cognitivas, otros señalan la existencia de diferencias en unas áreas específicas y otros autores encuentran diferencias en un amplio abanico de funciones cognitivas.

Estas diferencias en los resultados de los diferentes estudios se pueden atribuir a diversos factores, entre los que destacan el tamaño reducido de las muestras utilizadas en muchos de los estudios, el diferente grado de control aplicado sobre las variables confusionales como pueden ser los trastornos emocionales (ansiedad, depresión), los trastornos del sueño o el tratamiento farmacológico, y también por los diferentes instrumentos de valoración cognitiva utilizados o la asunción de diferentes modelos teóricos sobre las funciones cognitivas.

Los dominios cognitivos que se han evaluado principalmente en los pacientes con FM han sido la atención, la memoria de trabajo, la memoria episódica, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento de la información. No se conocen estudios que hayan evaluado otros dominios cognitivos como puedan ser el lenguaje, las funciones visuoespaciales o visuoconstructivas.

Atención y Memoria de trabajo

Los estudios que han analizado el funcionamiento del dominio cognitivo de la atención en las personas con FM coinciden mayoritariamente en afirmar que estos pacientes presentan algún grado de alteración en este dominio, identificándose principalmente déficits en las funciones atencionales de nivel superior, es decir en tareas que requieren mayores demandas atencionales, como la atención dividida o la memoria de trabajo. Por ejemplo, Leavitt & Katz (2006), concluyeron que el rendimiento cognitivo de los pacientes con FM se caracterizaba por presentar déficits atencionales que eran especialmente significativos en aquellas tareas que implicaban una distracción al tener que competir por una fuente de información. En este sentido, los autores sugerían que los pacientes con FM podrían ser especialmente sensibles a la distracción, presentando dificultades para poder gestionar los elementos que se encuentran en su memoria de trabajo cuando éstos tienen que competir con otros estímulos. De manera similar, Grace et al.

(2010) identificaron un peor rendimiento en los pacientes con FM en comparación con los controles en la atención, pero que se evidenció únicamente en las tareas neuropsicológicas con mayores demandas atencionales, sin verse afectadas las tareas menos exigentes a nivel atencional. Estas conclusiones también fueron recogidas en la revisión que realizó Glass (2009) en la que constató que los resultados que presentan mayor consenso entre los diferentes investigadores son los que hacen referencia al bajo rendimiento que presentan los pacientes con FM en su habilidad de memoria de trabajo. En la misma línea han apuntado estudios posteriores como los de Miró et al (2011), que identificaron déficits en los componentes atencionales relacionados con el componente ejecutivo de la atención (planificación, mantenimiento de prioridades hacia objetivos relevantes, toma de decisiones, solución de problemas o capacidad de dar respuestas nuevas a situaciones conocidas). De manera similar, en un estudio reciente, Coppieters et al., (2015) también identificaron una peor capacidad en el rendimiento en una tarea de memoria de trabajo en el grupo FM que el grupo control.

Memoria Episódica

Los resultados de los estudios que han analizado el rendimiento de la memoria declarativa en los pacientes con FM han sido más escasos y los resultados obtenidos también han sido menos robustos que los estudios sobre las capacidades atencionales. En este sentido, algunos estudios identificaron un peor rendimiento en los pacientes con FM respecto a los controles en pruebas de memoria episódica verbal mediante presentación de listas de palabras (Glass et al., 2005; Munguía-Izquierdo & Legaz-Arrese, 2012; Park et al., 2001; Tesio et al., 2015), mientras que otros no encontraron diferencias significativas entre los grupos utilizando tareas similares (Cherry et al., 2014; Grace et al., 2010). Respecto a la memoria visual, Kim et al (2012) aportaron evidencias de una afectación asimétrica de la memoria en pacientes con FM, identificando un peor rendimiento en el grupo de pacientes en una tarea de memoria visuoespacial, pero sin encontrar diferencias en la memoria verbal. Estos mismos autores concluyeron que los déficits identificados en la memoria visual se correspondían con dificultades en la fase de codificación de la información y no en el almacenamiento.

En general, no existe suficiente evidencia para poder afirmar o desmentir rotundamente la afectación a nivel de la memoria episódica en los pacientes con FM, aunque mayoritariamente parece aceptarse que los problemas observados en este dominio cognitivo no se corresponderían con un déficit primario de los procesos de memorización sino por las dificultades derivadas de un ineficiente registro inicial de la información a codificar, más relacionado con las dificultades mencionadas anteriormente en las funciones atencionales (Grace et al., 2010).

Funciones ejecutivas

Otro dominio cognitivo que también ha sido estudiado en este colectivo, aunque aún más escasamente que los anteriores, y con resultados también dispares, es el de las funciones ejecutivas. Se trata de un constructo que incluye una amplia variedad de procesos cognitivos, como la inhibición, control de impulsos, planificación, organización, toma de decisiones, juicio, monitorización, solución de problemas, pensamiento abstracto y flexibilidad cognitiva. Algunos estudios han identificado alteraciones en la capacidad de los pacientes con FM para inhibir la información. Esta alteración se ha encontrado en la ejecución de la tarea de interferencia de Stroop (Cherry et al., 2014; Coppieters et al., 2015) y también en la ejecución de tareas tipo Go-No Go (Correa, Miró, Martínez, Sánchez, & Lupiáñez, 2011; Glass et al., 2011). Aunque también se ha publicado otro estudio que no halló alteración en esta habilidad utilizando la misma tarea (Veldhuijzen, Sondaal, & Oosterman, 2012).

Otro grupo analizó la capacidad de abstracción y flexibilidad cognitiva y la toma de decisiones emocionales en una muestra de pacientes con FM respecto a un grupo control, identificando un peor rendimiento en el grupo de pacientes (Verdejo-García, López-Torrecillas, Calandre, Delgado-Rodríguez, & Bechara, 2009). La habilidad en una tarea de fluencia verbal también ha sido analizada en un par de estudios (Munguía-Izquierdo, Legaz-Arrese, Moliner-Urdiales, & Reverter-Masía, 2008; Park et al., 2001), quienes identificaron diferencias entre el grupo de pacientes y los controles. También se han identificado alteraciones en la capacidad de alternancia, medida mediante la tarea Trail Making Test-forma B (Munguía-Izquierdo et al., 2008; Tesio et al., 2015). A tenor de estos resultados, al disponerse de pocos estudios y además con una falta de consenso entre los resultados, a día de hoy resulta difícil afirmar si las personas con FM presentan un déficit en su funcionamiento ejecutivo.

Velocidad de procesamiento de la información

La velocidad de procesamiento de la información puede definirse como la suma de los tiempos en los que se percibe una información, se procesa, se prepara y ejecuta una respuesta. Este dominio cognitivo ha sido el menos estudiado en este colectivo, por lo que se dispone de muy pocos estudios, y los resultados, una vez más, no son coincidentes entre ellos. Park et al. (2001) no encontraron diferencias entre el grupo FM y el grupo control en 3 tareas que evaluaban este componente. De manera similar, Leavitt & Katz (2008) diseñaron un protocolo de evaluación cognitiva que incluía 10 medidas de velocidad de procesamiento, de entre las que identificaron un

rendimiento alterado sólo en 2 de ellas, que eran pruebas que específicamente requerían velocidad en la habilidad de denominación. En este sentido, los autores concluyeron que los pacientes con FM presentaban un déficit selectivo en la velocidad de denominación. En cambio, Veldhuijzen et al., (2012) utilizó 2 medidas de inhibición o resistencia a la interferencia y encontró que el grupo FM presentaba un tiempo de reacción mayor que los controles. Finalmente, Reyes Del Paso, Pulgar, Duschek, y Garrido (2012) también aportaron evidencias de un mayor enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información en el grupo FM en comparación con los controles, en la realización de una tarea de cálculo mental que requiere velocidad de ejecución y control atencional.

2.6.3. Relación entre funciones cognitivas y cambios locales cerebrales

Algunos estudios han analizado la relación entre el rendimiento cognitivo de los pacientes con FM y la constatación de cambios locales cerebrales. Luerding, Weigand, Bogdahn, & Schmidt-Wilcke (2008) utilizaron la técnica de morfometría basada en voxels para evaluar correlaciones entre los resultados de los tests cognitivos y la morfología local cerebral en un grupo de pacientes con FM. Estos autores identificaron déficits en la memoria de trabajo y en la memoria a largo plazo, los cuales correlacionaron positivamente con la morfología local cerebral a nivel del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex motor suplementario. Resultados que van en la misma línea son los de Glass et al. (2011), quienes utilizaron la técnica de la resonancia magnética funcional e identificaron cambios en la activación cerebral en un grupo de pacientes con FM en comparación con el grupo control mientras realizaban una tarea cognitiva que implicaba un proceso de inhibición. Estos autores hallaron una menor activación de las estructuras corticales relacionadas con la red inhibitoria, específicamente en las áreas involucradas en la preparación y selección de respuestas (área motora suplementaria y el córtex premotor), en la red atencional dorsal (lóbulo parietal inferior y área frontal de los campos visuales) y ventral (cortex insular y cortex ventrolateral derecho), junto con un incremento de la activación en áreas cerebrales que no forman parte de la red de inhibición. Estos datos apuntan hacia una disfunción en las redes neurales frontales implicadas en el control atencional y ejecutivo en el grupo de sujetos con FM.

2.7. Síntomas de la FM que influyen en la cognición: dolor crónico, depresión y trastornos del sueño

2.7.1. Dolor crónico y rendimiento cognitivo

El dolor es una experiencia subjetiva multidimensional que se encuentra mediatisado por las emociones, las actitudes y otras influencias perceptivas. Existe gran variabilidad individual en la respuesta al dolor, y ello refleja complejas interacciones biopsicosociales entre factores genéticos, del desarrollo, culturales, ambientales y psicológicos (Turk & Holzman, 1986). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como "una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial" (IASP Task Force on Taxonomy, 1994). Esta definición se basa en el concepto de dolor como una percepción más que como una modalidad puramente sensorial, y toma en cuenta el hecho de que para que el dolor sea experimentado conscientemente se requiere un procesamiento cognitivo.

Diversos estudios han proporcionado evidencias del impacto significativo que tiene el dolor crónico en el funcionamiento bio-psico-social, afectando éste a las relaciones sociales, la capacidad de trabajo, el estado de ánimo y la calidad de vida (Hart, Martelli, & Zasler, 2000). Respecto al funcionamiento cognitivo, también se dispone de varios estudios que han evidenciado la existencia de relaciones entre los sistemas neuronales implicados en la cognición y en el procesamiento del dolor, demostrando una asociación entre dolor y alteración cognitiva. En estos estudios, los dominios cognitivos que principalmente se han relacionado con la presencia de dolor han sido la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento de la información (Moriarty, McGuire, & Finn, 2011). Muchos de estos estudios asumen la teoría presentada por Hart et al. (2000) quien expuso que el procesamiento cognitivo y el procesamiento del dolor comparten unos mismos sustratos anatómicos, neuroquímicos y moleculares, por lo que es probable que ambos puedan modularse recíprocamente. Algunos autores han argumentado que las alteraciones cognitivas observadas en el dolor crónico pueden ser simplemente una consecuencia de la división de recursos limitados en regiones cerebrales discretas. En este sentido, diversas publicaciones han sustentado la afirmación de que el dolor interrumpe el procesamiento atencional al competir con otros estímulos demandantes de atención por unas capacidades cognitivas que son limitadas (Harker, Klein, Dick, Verrier, & Rashiq, 2011). En esta línea encaja la teoría de Kahneman (1973) quien describió la atención como un recinto con capacidades limitadas que están disponibles en función de las demandas de procesamiento de la información, donde factores como el dolor tendrían la capacidad para interrumpir el procesamiento atencional, limitando las fuentes atencionales disponibles para poder ejecutar otras tareas (Legrain et al., 2009).

Algunos estudios realizados con pacientes con FM han analizado la relación existente entre dolor y rendimiento cognitivo, como el de Munguía-Izquierdo et al. (2008), quienes encontraron que el rendimiento cognitivo de los pacientes con FM se hallaba principalmente afectado por la presencia de dolor y el nivel de ansiedad. Estos resultados coinciden con los aportados por Grace et al. (1999) en un estudio anterior. En cambio, Dick, Verrier, Harker, & Rashiq (2008) concluyeron que el dolor, pero no la ansiedad o la depresión, era la única variable que explicaba las diferencias de rendimiento en la capacidad atencional y la memoria de trabajo entre un grupo de pacientes con FM y un grupo control. Un estudio reciente realizado por el grupo de Ojeda et al. (2017) también encontró que la intensidad y la duración del dolor correlacionaban con el rendimiento cognitivo en los 3 grupos de pacientes con dolor crónico estudiados (dolor neuropático, dolor musculoesquelético y FM). Estos autores también señalaron la relación identificada entre el dolor y la depresión. En contraposición, Williams et al. (2011) no encontraron relación entre la presencia de dolor y el funcionamiento cognitivo en su investigación desarrollada con pacientes diagnosticados de FM.

2.7.2. Depresión y rendimiento cognitivo

Diversos estudios han aportado evidencias de que los pacientes con trastornos del estado de ánimo en general y depresión en particular presentan déficits en diversos dominios cognitivos, y que cuanto más severa es su condición, más alterada se encuentra su capacidad cognitiva. Los dominios cognitivos que se encuentran principalmente alterados en los pacientes con depresión son la atención, la memoria, la velocidad psicomotora, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas (Gualtieri, Johnson, & Benedict, 2006). Aunque también se ha constatado en la literatura que no todos los pacientes deprimidos presentan el mismo perfil de funcionamiento cognitivo, existiendo una amplia variabilidad en la expresión de las funciones cognitivas en este colectivo. En este sentido, los pacientes con trastornos depresivos pueden presentar déficits cognitivos severos, globales o déficits cognitivos focales, discretos, o incluso pueden estar cognoscitivamente intactos. Su estado cognitivo dependerá de muchos factores, como la edad, la gravedad de la depresión, el estado cognitivo premórbido o la existencia de una afección comórbida con repercusión cognitiva (Brown, Scott, Bench, & Dolan, 1994). Sin embargo, se ha evidenciado que incluso los pacientes que presentan un trastorno depresivo leve sin factores complicados presentan un peor rendimiento cognitivo que los sujetos controles sanos (Brown et al., 1994).

Muchos de los estudios que han analizado el funcionamiento cognitivo de los pacientes con depresión coinciden en señalar que los dominios que se encuentran alterados en estos pacientes dependen todos ellos en gran medida de diferentes componentes relacionados con las funciones ejecutivas, siendo la alteración en estos componentes la que provoca secundariamente los problemas atencionales, de memoria e incluso la alteración en la velocidad de procesamiento de la información (Levin, Heller, Mohanty, Herrington, & Miller, 2007; Snyder, 2013). La alteración en las funciones ejecutivas en los pacientes con depresión ya había sido apuntada previamente por Rogers et al. (2004) quienes realizaron una revisión de estudios para investigar el desempeño en varios de los componentes de las funciones ejecutivas en personas con depresión, e identificaron déficits consistentes en diferentes dominios de la función ejecutiva, como las tareas de fluidez verbal, planificación, inhibición y alternancia.

Hertel (1994) ya había afirmado que los recursos atencionales son adecuados en los pacientes con depresión, pero que les falta la iniciativa para controlarlos. En la misma línea, diversos estudios han demostrado que los individuos deprimidos son más propensos a mostrar déficit en tareas que requieren esfuerzo, como el recuerdo libre de información, mientras que presentan un buen rendimiento en tareas de reconocimiento o pruebas de memoria implícita (Levin et al., 2007). En las conclusiones de un estudio reciente de Ojeda (Ojeda et al., 2017) también se señaló que el factor que se encontraba mayormente asociado con el rendimiento cognitivo en su muestra de pacientes con dolor crónico fue la depresión.

2.7.3. Trastornos del sueño y rendimiento cognitivo

El sueño es un proceso fisiológico de vital importancia para la salud de los seres humanos, siendo esencial para la restauración del cuerpo y la mente (Miller, Wright, Hough, & Cappuccio, 2014). Diversos estudios han demostrado que los trastornos del sueño se asocian con quejas subjetivas de problemas cognitivos en la población general (Kronholm et al., 2009; Nebes, Buysse, Halligan, Houck, & Monk, 2009).

También se han publicado estudios que han demostrado que las personas con trastornos del sueño presentan peores rendimientos en diversas pruebas neuropsicológicas. El estudio Whitehall II consistió en un estudio prospectivo de cohortes que examinó las asociaciones entre el cambio en la duración de las horas de sueño y las funciones cognitivas en un amplio grupo de mujeres y hombres de 45 a 69 años (Ferrie et al., 2011).

Los resultados de este estudio demostraron que los cambios adversos en el total de horas de sueño se asociaron con un peor rendimiento en una variedad de pruebas cognitivas que evaluaban razonamiento, vocabulario, fluencia semántica y fonológica. Fortier-Brochu, Beaulieu-Bonneau, Ivers, & Morin (2012) publicaron los resultados de un meta-análisis que incluyó 24 estudios en el que comparaban el rendimiento cognitivo de personas con insomnio y sujetos control en una amplia gama de medidas neuropsicológicas, identificando déficits significativos en la memoria episódica, la resolución de problemas y en la memoria de trabajo en los pacientes con insomnio. También diversos estudios han señalado que los trastornos del sueño constituyen un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer y un reciente meta-análisis confirmó la asociación entre trastornos del sueño y alteración cognitiva o enfermedad de Alzheimer (Bubu et al., 2017).

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. JUSTIFICACIÓN

Tal como ha quedado reflejado en la introducción, las personas con FM presentan un elevado número de síntomas, los cuales se mantienen o experimentan pocas mejoras a pesar de los tratamientos aplicados, repercutiendo globalmente todos ellos en la calidad de vida de las personas afectadas. De entre los síntomas frecuentes en la enfermedad, las quejas sobre problemas cognitivos son especialmente relevantes en un número importante de los pacientes, aunque los estudios dedicados a este tema hasta el momento han sido escasos y poco concluyentes.

Los nuevos criterios diagnósticos de la FM del American College Rheumatology del año 2010 (Wolfe, Clauw, et al., 2010) incluyen los trastornos cognitivos como uno de los síntomas a explorar en estos pacientes, confirmando su importancia así como la necesidad de comprender cuáles son los dominios cognitivos específicamente implicados en la enfermedad y su relación con las variables individuales.

El estudio de las alteraciones cognitivas en las personas con FM plantea aún muchos interrogantes hoy en día. No se dispone de una adecuada comprensión del significado que tienen las quejas cognitivas en estos pacientes, y se han constatado, además, elevadas discordancias en los resultados de los diferentes estudios respecto al perfil de funcionamiento cognitivo de los pacientes con FM. Posiblemente, estos hechos se deban a que la FM es, en realidad, una enfermedad que supone gran complejidad debido a sus comorbilidades y síntomas intrínsecos, muchos de los cuales repercuten directa o indirectamente sobre el funcionamiento cognitivo, así como a la enorme heterogeneidad de los pacientes que conforman esta enfermedad.

El objetivo de nuestro trabajo fue aportar nuevos datos en la investigación de la FM respecto a la alteración cognitiva que presentan estos pacientes, analizando la relación entre las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo de los pacientes y la influencia que sobre ellos pueden tener los trastornos del estado de ánimo, del sueño y el dolor. Para ello, partimos de la base de los resultados de estudios previos en los que había mayor concordancia entre los autores, por lo que nos centramos en analizar específicamente el rendimiento en los dominios atencionales y ejecutivos.

En primer lugar se realizó un primer estudio de revisión de la literatura científica para conocer cuáles eran los hallazgos publicados sobre la disfunción cognitiva en la FM y posteriormente se llevaron a cabo 3 estudios observacionales: uno de ellos se realizó con una muestra de pacientes con FM estudiando las quejas cognitivas subjetivas y el rendimiento cognitivo objetivo en las funciones atencionales y ejecutivas con el objetivo de investigar la asociación entre ambas variables y la influencia que sobre ellas podían tener los factores demográficos, clínicos y psicológicos de los pacientes; otro de los estudios incluyó una muestra de pacientes con FM y un grupo control, comparando el funcionamiento ejecutivo de ambos grupos mediante medidas objetivas y subjetivas; el último estudio incluyó un grupo de pacientes con FM, un grupo de pacientes con depresión sin FM y un grupo control de sujetos sanos con el objetivo de evaluar la asociación entre FM y alteración cognitiva en los dominios de atención y funciones ejecutivas controlando por los efectos de la depresión, ansiedad y los trastornos del sueño.

3.2. OBJETIVOS

Principal:

1. Estudiar el rendimiento neuropsicológico en mujeres con FM, su relación con las quejas cognitivas y con los síntomas asociados a la enfermedad.

Específicos:

1. Determinar la frecuencia de quejas cognitiva en mujeres con FM y su relación con las variables demográficas, cognitivas, clínicas y funcionales.
2. Comparar el funcionamiento ejecutivo subjetivo y objetivo en mujeres con y sin FM, analizar la relación entre los diferentes componentes de ambos tipos de medidas y cómo éstos se encuentran influidos por los síntomas emocionales.
3. Identificar el efecto de la FM y el de los síntomas depresivos sobre el Funcionamiento atencional y ejecutivo de las mujeres con FM.

3.3. HIPÓTESIS

Las hipótesis formuladas por la presente investigación son las siguientes:

Hipótesis 1:

- Las pacientes con FM presentarán una alta frecuencia de quejas cognitivas en el funcionamiento cognitivo global, y estas se relacionarán con la disfunción ejecutiva objetiva, la capacidad funcional, y los síntomas depresivos

Hipótesis 2:

- Las pacientes con FM rendirán peor que el grupo de controles sanas en las medidas subjetivas y objetivas de tipo ejecutivo, aunque la mayoría de las diferencias se explicarán por los síntomas emocionales. No se hallará relación entre ambos tipos de medidas

Hipótesis 3:

- Las pacientes con FM mostrarán alteración en los dominios atencionales y ejecutivos, la mayoría de los cuales se explicarán por el efecto de los síntomas depresivos pero algunos de ellos dependerán de los efectos de la FM

MÉTODO

Esta tesis está formada por 4 artículos, el primero ha sido publicado en la Revista *Neurología*, el segundo en el *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, el tercero en *Comprehensive Psychiatry*, y el último está pendiente de aceptación.

En este apartado se realiza una descripción general del diseño de los estudios, de las características de la muestra, los instrumentos utilizados y los métodos estadísticos. Para una descripción más detallada se puede consultar el apartado Material y Método de cada uno de los artículos.

4.1. DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

El primer estudio consistió en un artículo de revisión con el objetivo de examinar la bibliografía publicada sobre funciones cognitivas en la FM y situar el tema en perspectiva disponiendo de una visión global sobre los hallazgos obtenidos por las diferentes investigaciones. Con este objetivo se revisaron las publicaciones existentes desde 1990 hasta el año 2012, y se seleccionaron un total 44 artículos, correspondiendo a los artículos que mostraron una buena calidad metodológica.

Los tres estudios siguientes que forman parte del presente trabajo han sido estudios observacionales, de los cuales, uno de ellos consistió en un estudio descriptivo transversal y los otros 2 fueron estudios de casos y controles. El período de reclutamiento de los sujetos que formaron parte del estudio comprendió desde agosto de 2012 a diciembre de 2014. A lo largo de este período se desarrollaron los 3 estudios observacionales, que se desplegaron siguiendo las fases que se describen a continuación:

- 1^a Fase: el primer estudio observacional incluyó una muestra formada por 82 pacientes con FM y 42 sujetos controles sanos. Este primer estudio sirvió para comprobar la hipótesis 2 formulada en el presente trabajo.
- 2^a Fase: el segundo fue un estudio descriptivo transversal que incluyó una muestra de 105 pacientes diagnosticados de FM. Estos pacientes incluyeron los 82 pacientes del estudio anterior a los que se le añadieron 23 pacientes más reclutados posteriormente. Este segundo estudio se utilizó para comprobar la hipótesis 1.
- 3^a Fase: el tercer estudio siguió un diseño de casos y controles (pacientes con FM y sujetos controles sanos) al que se añadió un tercer grupo de sujetos con el objetivo de enriquecer la muestra de controles, debido a la importante presencia de depresión en el grupo FM.

Por este motivo el tercer estudio estuvo conformado por 110 pacientes con FM (5 más que en el estudio anterior), 50 sujetos controles sanos (8 pacientes más que en el anterior estudio de casos y controles) y 33 pacientes depresivos sin FM. Este estudio sirvió para comprobar la hipótesis 3 formulada en el presente trabajo.

Todos los estudios fueron aprobados por el comité de ética institucional del Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, número de autorización CEIC 1068 y toda la investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

4.2. SUJETOS A ESTUDIO

Se dispuso del consentimiento informado por escrito de todos los sujetos que participaron en los estudios previamente a su participación en ellos.

4.2.1. Para responder a la hipótesis 1

Se reclutó una muestra de pacientes diagnosticados de FM a través de la Unidad de FM y Fatiga Crónica del Hospital Santa María de Lleida. La muestra quedó conformada por un total de 105 pacientes.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- A) mujeres de 30 a 55 años de edad
- B) haber sido diagnosticadas de FM por un reumatólogo especializado en esta patología y según los criterios de diagnóstico de la ACR de 1990 (Wolfe et al., 1990).

Criterios de exclusión:

- A) antecedentes de cualquier trastorno neurológico o traumatismo craneal
- B) historia de un diagnóstico del espectro psicótico
- C) antecedentes de diagnóstico de trastorno de la personalidad
- D) historial de enfermedades nutricionales o metabólicas asociadas con disfunción cognitiva
- E) antecedentes de dependencia de sustancias psicoactivas
- F) evidencia de un coeficiente intelectual estimado bajo, con una puntuación estándar inferior a 85 en el subtest de Vocabulario de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler - Tercera Edición (Wechsler, 1999)

- G) en tratamiento activo con fármacos antipsicóticos
- H) diagnóstico de cualquier otra enfermedad reumática autoinmune crónica
- I) deterioro cognitivo con criterio de demencia, con un puntaje inferior a 25 en el MMSE
- J) falta de fluidez en la lengua castellana o catalana.

4.2.2. Para responder a la hipótesis 2:

La muestra de sujetos para responder a la hipótesis 2 estuvo formada por un grupo de pacientes diagnosticadas de FM y un grupo de sujetos controles sanas. Los sujetos del grupo control fueron emparejados con el grupo FM por edad y años de educación, con una relación FM-control de 2:1, reclutándose un total de 84 sujetos con FM y 42 sujetos controles.

Los sujetos del grupo FM fueron reclutados a través de la Unidad de FM y Fatiga Crónica del Hospital Santa María de Lleida, y los sujetos que formaron parte del grupo control fueron reclutados en entornos comunitarios no-sanitarios.

Los criterios de inclusión-exclusión para el grupo FM fueron los mismos que los descritos en el apartado anterior para la hipótesis 1.

Los criterios de inclusión y exclusión para el grupo control fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- A) mujeres de 30 a 55 años de edad
- B) no presentar síntomas depresivos ni quejas de problemas de memoria
- C) obtener una puntuación igual o inferior a 13 en la escala de depresión de Beck, versión II y una puntuación superior a 12 en la adaptación española del Cuestionario General de Salud (GHQ-28).

Criterios de exclusión:

- A) Los mismos que los del grupo de sujetos con FM, a los que se les añadió el de presentar el diagnóstico de FM.

4.2.3. Para responder a la hipótesis 3:

La muestra de sujetos para responder a la hipótesis 3 estuvo formada por 3 grupos de sujetos: un grupo de sujetos con FM, un grupo de sujetos controles sanos y un grupo de sujetos con un trastorno depresivo. El grupo de sujetos controles sanos fue emparejado con el grupo FM por edad y años de educación, con una relación FM-control sano de 2: 1. El grupo de sujetos con trastorno depresivo fue emparejado con el grupo FM por edad, años de educación e intensidad de los síntomas depresivos (medida con la escala BDI-II), con una relación FM-sujeto depresivo de 3: 1. El total de la muestra de este estudio quedó configurada por un total de 110 sujetos con FM, 50 sujetos controles sanos y 33 sujetos con trastorno depresivo.

Los sujetos del grupo FM y el grupo control fueron reclutados a través de los mismos medios que los descritos en el apartado anterior. Los sujetos del grupo trastorno depresivo fueron reclutados en la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario Santa María de Lleida.

Los criterios de inclusión-exclusión para el grupo FM y el grupo control fueron los mismos que los descritos en los 2 apartados anteriores.

Los criterios de inclusión y exclusión para el grupo trastorno depresivo fueron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- A) mujeres de 30 a 55 años de edad
- B) haber sido diagnosticada de un trastorno afectivo por un médico especialista en psiquiatría de la Unidad de Salud Mental del Hospital Santa María, cumpliendo criterios clínicos para Trastorno Distímico, Trastorno Depresivo Mayor o Trastorno Adaptativo con estado de ánimo deprimido según el DSM-IV-TR
- C) obtener una puntuación superior a 13 en la escala de depresión de Beck, versión II

Criterios de exclusión:

- A) Los mismos que los del grupo de sujetos controles sanos.

4.3. VARIABLES

4.3.1. Para responder a la hipótesis 1

Las variables que se incluyeron fueron las siguientes:

Variables socio-demográficas

- Edad
- Nivel de estudios
- Años de evolución desde el diagnóstico
- Inteligencia premórbida: subtest Vocabulario (Wechsler, 1999)

Variables clínicas y funcionales

- Intensidad de los síntomas depresivos: BDI-II, Inventario de depresión de Beck, adaptación española (Beck, Steer, & Brown, 2011)
- Ansiedad rasgo y estado: STAI-E, STAI-R, Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 2008)
- Trastornos del sueño: PSQI, Cuestionario de calidad del sueño de Pittsburg (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989)
- Calidad de vida: FIQ, Cuestionario de impacto de la FM (Burckhardt, Clark, & Bennett, 1991)
- Capacidad funcional: FIQ-PI, Subescala Discapacidad Física, que forma parte de la escala FIQ.
- Grado de dolor: VAS, Escala visual analógica de la intensidad del dolor

Instrumento de medida de las quejas cognitivas

- MFE-30: Cuestionario de Fallos de Memoria en la Vida Cotidiana, versión de 30 ítems (Lozoya-Delgado, Ruiz-Sánchez De León, & Pedrero-Pérez, 2012; Sunderland, Harris, & Gleave, 1984)

Instrumentos de medida de funcionamiento cognitivo

- Memoria a corto plazo: Subtest Dígitos Directos (Wechsler, 1999)
- Fluencia fonémica: Test PMR (Artiola, Hermosillo, Heaton, & Pardee, 1999)
- Velocidad de procesamiento y Flexibilidad cognitiva: Test de Stroop (Golden, 2001)
- Atención selectiva: Test de atención d2 (Brickenkamp & Zillmer, 2004)
- Memoria de trabajo: Paradigma n-back (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005)
- Velocidad de procesamiento y Alternancia: Trail Making Test (Reitan, 1958, 1992)

4.3.2. Para responder a la hipótesis 2

Las variables que se incluyeron fueron las siguientes:

Variables socio-demográficas

- Edad
- Nivel de estudios
- Inteligencia premórbida: subtest Vocabulario (Wechsler, 1999)

Variables clínicas y funcionales

- Intensidad de los síntomas depresivos: BDI-II, Inventario de depresión de Beck, adaptación española (Beck et al., 2011)
- Ansiedad rasgo y estado: STAI-E, STAI-R, Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (Spielberger et al., 2008)

Instrumento de medida de las quejas cognitivas de tipo ejecutivo

- BRIEF-A: Escala conductual de funcionamiento ejecutivo (Roth, Isquith, & Gioia, 2005)

Instrumentos de medidas objetivas de funcionamiento ejecutivo:

- Fluencia fonémica: Test PMR (Artiola et al., 1999)
- Memoria de trabajo: PASAT- Paced Auditory Serial Addition Task (Gronwall, 1977) y Paradigma n-back (Owen et al., 2005)
- Inhibición: Test de Stroop (Golden, 2001)
- Alternancia: Trail Making Test (Reitan, 1958, 1992)
- Razonamiento abstracto y Flexibilidad cognitiva: Berg Card Sorting Test (Berg, 1948)

4.3.3. Para responder a la hipótesis 3

Las variables que se incluyeron fueron las siguientes:

Variables socio-demográficas

- Edad
- Nivel de estudios
- Inteligencia premórbida: subtest Vocabulario (Wechsler, 1999)

Variables clínicas y funcionales

- Intensidad de los síntomas depresivos: BDI-II, Inventario de depresión de Beck, adaptación española (Beck et al., 2011)
- Ansiedad rasgo y estado: STAI-E, STAI-R, Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (Spielberger et al., 2008)
- Trastornos del sueño: PSQI, Cuestionario de calidad del sueño de Pittsburg (Buysse et al., 1989)

Instrumentos de medida de funcionamiento cognitivo

- Memoria a corto plazo: Subtest Dígitos Directos (Wechsler, 1999)
- Atención selectiva: Test de atención d2 (Brickenkamp & Zillmer, 2004)
- Atención sostenida e impulsividad: Continuous Performance Test (Conners, Epstein, Angold, & Klaric, 2003)
- Memoria de trabajo: PASAT- Paced Auditory Serial Addition Task (Gronwall, 1977) y Paradigma n-back (Owen et al., 2005)
- Inhibición: Test de Stroop (Golden, 2001)
- Inhibición de respuestas motoras: Tarea Go-No Go (Bezdjian, 2009) (Bezdjian, Baker, Lozano, & Raine, 2009)
- Alternancia: Trail Making Test (Reitan, 1958, 1992)
- Razonamiento abstracto y Flexibilidad cognitiva: Berg Card Sorting Test (Berg, 1948)

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.4.1. Para responder a la hipótesis 1

En primer lugar, se calcularon las medias y desviaciones estándar de las variables individuales, así como las frecuencias absolutas y los porcentajes para poder conocer la frecuencia de quejas de memoria y la intensidad de los síntomas emocionales y de los trastornos del sueño en las pacientes estudiadas. A continuación se aplicó la correlación de Pearson para evaluar la relación entre la escala MFE-30 y las variables socio-demográficas, clínicas y funcionales, primero sin ajustar y posteriormente ajustando por los síntomas de depresión (BDI-II) y ansiedad (STAI), con el objetivo de eliminar la influencia de estos síntomas sobre la variable de interés, es decir sobre las quejas cognitivas. Se siguió el mismo procedimiento para el estudio de la relación entre la escala MFE-30 y las variables cognitivas.

Aquellas variables que mostraron relaciones significativas en el análisis de correlaciones fueron incluidas en un análisis de regresión lineal, utilizando el método de introducción de variables por pasos hacia atrás, con el objetivo de conocer el valor predictivo de estas variables sobre las quejas cognitivas. Se aplicó un proceso de dicotomización para las variables, estableciéndose unos puntos de corte y convirtiéndolas en variables discretas, y seguidamente se aplicó un análisis de regresión lineal por pasos para determinar la contribución relativa de cada variable sobre las quejas cognitivas, tanto en un modelo univariante como multivariante. El análisis estadístico se realizó con el programa R y el nivel de significación se fijó en el 5%.

Además de estos análisis principales, también se realizaron otros análisis secundarios:

- Se comparó el rendimiento en la tarea 3-back entre pacientes en tratamiento farmacológico y pacientes sin tratamiento farmacológico mediante el test U de Mann-Withney, primero comparando los pacientes que estaban recibiendo cualquier tratamiento con los que no recibían ningún tratamiento, y seguidamente se realizó el mismo análisis de comparación entre grupos para cada tipo de medicación (analgésicos, antidepresivos, benzodiacepinas, opiáceos).
- Se desarrolló un análisis exploratorio post-hoc para examinar si el esfuerzo invertido por los pacientes podría haber influido en los resultados del estudio. Para ello, se creó la variable denominada "esfuerzo", y se clasificaron los sujetos en la categoría de "bajo esfuerzo" o "esfuerzo correcto" utilizando como índice de "bajo esfuerzo" una puntuación igual o inferior a 4 en el span de dígitos directos del test WAIS-III (Wechsler, 1999), siguiendo a Iverson y Tulsky (2003). Seguidamente se aplicó la prueba T de Student de comparación de medias entre los pacientes con bajo esfuerzo y esfuerzo correcto para las variables que habían resultado significativas en el análisis anterior. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de la covarianza (ANCOVA) para examinar la asociación entre el esfuerzo y MFE30 controlando por la variable BDI-II.

4.4.2. Para responder a la hipótesis 2

Se realizó una comparación de medias entre los dos grupos mediante la prueba de T de Student para las variables sociodemográficas. A continuación se aplicó un análisis multivariado de la varianza (MANOVA) para valorar la existencia de diferencias entre los dos grupos considerando el rendimiento de los sujetos en las diferentes subescalas de la escala BRIEF-A, primero sin añadir covariantes y posteriormente añadiendo las variables BDI-II y STAI como covariantes.

Seguidamente se aplicaron pruebas post-hoc comparando el rendimiento entre grupos para cada una de las subescalas individualmente, mediante análisis univariante, calculando el tamaño del efecto. Se siguió el mismo procedimiento para valorar la existencia de diferencias entre los dos grupos para las variables cognitivas. Finalmente, para analizar las asociaciones entre las subescalas de la BRIEF-A y los tests cognitivos se utilizó la correlación de Pearson.

Las puntuaciones de los sujetos de cada grupo en la BRIEF-A fueron convertidas en puntuaciones T y seguidamente se calculó el porcentaje de sujetos de cada grupo que presentaban puntuajes clínicamente altos, considerándose las puntuaciones ≥ 65 un puntaje alto (Roth et al., 2005) y se utilizó la prueba exacta de Fisher para analizar la comparación entre los 2 grupos. Para las medidas cognitivas, se calcularon las puntuaciones estándar Z normales para los datos de los pacientes con FM basados en nuestros propios sujetos control y se promediaron estas puntuaciones Z para indicar el nivel de deterioro. Las puntuaciones Z individuales se calcularon mediante la siguiente fórmula: $Z = (\text{valor}_{\text{paciente}} - \text{media}_{\text{controles}}) / SD_{\text{controles}}$.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 16 y el nivel de significación se fijó en el 5%.

4.4.3. Para responder a la hipótesis 3

Se compararon las medias de los 3 grupos en las variables sociodemográficas y clínicas mediante el análisis univariado de la varianza (ANOVA) y se aplicó la corrección de Bonferroni para ajustar por las comparaciones múltiples. Posteriormente se comparó el rendimiento de los 3 grupos en las variables cognitivas mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), utilizando como covariantes las variables socio-demográficas y clínicas que habían mostrado diferencias significativas entre los grupos, que fueron BDI-II, STAI, PSQI y el test de Vocabulario.

Este estudio también incluyó un análisis secundario en el que los sujetos fueron asignados a uno de cuatro grupos: sujetos con síntomas depresivos y diagnóstico de FM, sujetos con síntomas depresivos sin FM, sujetos sin síntomas depresivos y diagnóstico de FM, y sujetos sin síntomas depresivos y tampoco diagnóstico de FM. Para esta parte del estudio se utilizaron modelos lineales de regresión que analizaron los efectos principales de la depresión y la FM y su posible interacción.

Los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows y el paquete R, estableciéndose el nivel de significación en el 5%.

RESULTADOS

5.1. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados principales de cada uno de los estudios presentados:

Artículo 1:

- Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J. Disfunción cognitiva en la FM. *Revista de Neurología* 2012; 56 (11): 573-588

Este estudio consistió en una revisión de la bibliografía publicada desde el año 1990 hasta el año 2012 sobre las funciones cognitivas en la FM. Se revisaron las publicaciones existentes, y se seleccionaron un total 44 artículos. Las conclusiones de esta revisión pusieron en evidencia la escasez de estudios desarrollados sobre este tema, además de constatar la existencia de resultados discordantes entre los diferentes autores. Los resultados más robustos, es decir sobre los que había mayor concordancia entre los autores, identificaban un rendimiento deficitario en la memoria de trabajo y en las capacidades atencionales de nivel superior en las personas con FM respecto los controles. El rendimiento de los pacientes con FM en el resto de funciones cognitivas presentó escaso consenso entre los autores. De manera similar, la influencia de los síntomas presentes en la enfermedad sobre las funciones cognitivas, como pueden ser los trastornos del sueño, el grado de dolor o los trastornos emocionales, no ha quedado bien establecida a lo largo de los diferentes estudios publicados.

Artículo 2:

- Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarré J. Cognitive complaints in women with fibromyalgia: are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2017; 17:1-13

En este estudio estábamos interesados, en primer lugar, en cuantificar la frecuencia e intensidad de las quejas cognitivas en nuestra muestra de pacientes diagnosticadas de FM y, en segundo lugar, en analizar la influencia que tenían sobre ellas diversas variables individuales de los pacientes. En concreto, queríamos conocer hasta qué punto influían sobre las quejas cognitivas el rendimiento cognitivo objetivo que presentaban los pacientes, su calidad de vida, su capacidad funcional, los trastornos del sueño, el grado de dolor y los síntomas emocionales.

Los resultados informaron que un 82.9% de las pacientes presentaban quejas de problemas cognitivos globales (un 22.9% quejas de problemas leves y un 60% quejas de problemas moderados y severos), confirmándose los resultados de estudios previos que señalaban la elevada frecuencia de quejas cognitivas en este colectivo. La intensidad de los síntomas emocionales que presentaban los pacientes fue elevada, con un 81.9% de los pacientes manifestando síntomas de depresión y un 70% síntomas de ansiedad. Además, el 97% de los pacientes manifestaron una alteración significativa en su calidad de vida (puntuaciones significativamente elevadas en la escala FIQ) y el 99% refirieron presentar una baja calidad del sueño.

El análisis de las relaciones entre las quejas cognitivas (escala MFE30) y las variables individuales no-cognitivas mostró una fuerte asociación entre las primeras y la intensidad de la ansiedad (STAI), los síntomas depresivos (BDI-II), la calidad de vida (FIQ), la capacidad funcional (FIQ-PI) y los trastornos del sueño (PSQI). Al analizar esta misma asociación controlando el efecto atribuible a los síntomas emocionales (ansiedad y depresión), la única variable que continuó mostrando asociaciones significativas fue la capacidad funcional (FIQ-PI).

El análisis de las relaciones entre las quejas cognitivas (escala MFE-30) y las medidas de rendimiento cognitivo mostró asociaciones significativas con la medida de atención selectiva (test d2) y la memoria de trabajo (tarea 3-back). Al ajustar estas asociaciones por los síntomas emocionales (ansiedad y depresión) la memoria de trabajo fue la única medida que continuó mostrando asociaciones significativas con MFE-30. Las variables que habían mostrado asociaciones significativas con MFE30 se introdujeron en un análisis de regresión, utilizando modelos univariante y multivariante. El modelo univariante mostró que los síntomas depresivos (BDI-II), la memoria de trabajo (tarea 3-back) y la capacidad funcional (FIQ-PI) se encontraban individualmente asociados a las quejas cognitivas (MFE30), explicando un 16.72%, 12.08% y 13.31% respectivamente de la varianza de la variable MFE30. El modelo multivariante mostró que este efecto continuaba siendo significativo para cada variable de manera independiente, sin identificarse interacciones entre las diferentes variables, y explicando globalmente un 32.30% de la varianza. Con estos resultados se concluía que los síntomas depresivos, la capacidad funcional y la memoria de trabajo explicaban una parte significativa de la variabilidad que presentó la variable MFE30 (quejas cognitivas).

No se identificaron diferencias en la tarea 3-back entre pacientes en tratamiento farmacológico o pacientes sin tratamiento farmacológico ($p=.08$), y tampoco en las comparaciones para cada uno de los tratamientos: analgésicos ($p=0.3$), antidepresivos ($p=0.053$), benzodiacepinas ($p=0.2$) y opiáceos ($p=0.9$).

El estudio exploratorio post-hoc sobre el esfuerzo invertido por las pacientes informó que el rendimiento en FIQ-PI y 3-back no difirió en cuanto al esfuerzo, aunque las puntuaciones en la prueba BDI-II fueron significativamente mayores en el grupo de “bajo esfuerzo”. Por último, los resultados del análisis de la covarianza que analizaba la asociación entre el esfuerzo y MFE30 controlando por los síntomas depresivos no fueron significativos. Estos resultados nos permiten concluir que, aunque el esfuerzo está relacionado con los síntomas depresivos, las puntuaciones obtenidas en las medidas FIQ-PI, 3-back y MFE30 parecen no estar influenciadas por el esfuerzo.

Artículo 3:

- Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarré J. Executive function in fibromyalgia: comparing subjective and objective measures *Comprehensive Psychiatry* 2016; 66:113-22

En este artículo nos interesaba comparar el rendimiento de pacientes con FM y controles sanos en medidas subjetivas y objetivas de funciones ejecutivas, así como analizar las relaciones que había entre ambos tipos de medidas.

Los 2 grupos no diferían respecto a las variables socio-demográficas (edad, años de educación o inteligencia premórbida), aunque sí que se diferenciaban por la intensidad de los síntomas emocionales (ansiedad, depresión), presentando mayor intensidad de los síntomas el grupo de pacientes con FM.

Los resultados del análisis multivariado de la varianza comparando el rendimiento en la escala BRIEF-A entre ambos grupos mostraron diferencias significativas entre ellos, presentando una mayor intensidad de quejas de disfunción ejecutiva el grupo FM. Estas diferencias significativas entre los 2 grupos se mantuvieron cuando se añadieron como covariantes en el análisis las variables que medían intensidad de los síntomas emocionales. Los análisis post-hoc comparando el rendimiento entre los 2 grupos para cada una de las subescalas mostraron diferencias significativas en la subescala Memoria de Trabajo y los índices de Metacognición e Índice Global Ejecutivo.

Los resultados del análisis multivariado de la varianza comparando el rendimiento global en los tests cognitivos de funciones ejecutivas entre los 2 grupos también mostró diferencias significativas entre los grupos, aunque éstas desaparecieron al añadirse como covariantes las variables que medían intensidad de los síntomas emocionales. La comparación posterior que se realizó del

rendimiento en cada uno de los tests cognitivos entre los 2 grupos ajustando por los síntomas emocionales identificó diferencias significativas únicamente en la variable que medía capacidad de inhibición (prueba de Stroop).

El análisis de las relaciones entre las subescalas de la BRIEF-A y los tests cognitivos para el grupo FM identificó asociaciones significativas entre diversas subescalas de la BRIEF-A (subescalas inhibición, alternancia, iniciativa, memoria de trabajo y planificación) con la tarea 3-back. También se identificó una asociación entre la subescala memoria de trabajo de la BRIEF-A y el WCST.

Finalmente, se examinó el porcentaje de individuos en cada uno de los 2 grupos que presentaron puntuaciones clínicamente elevadas, con una puntuación T de 65 o superior. En el grupo control, la subescala Planificación mostró la mayor proporción de sujetos con puntuaciones clínicamente altas (24% de los sujetos), mientras que las restantes mostraron una menor proporción (0-16.7% de los sujetos). En contraste, en el grupo FM, más de la mitad de los sujetos mostraron puntuaciones clínicamente elevadas en 5 de las 9 subescalas (subescalas Inhibición, cambio, control emocional, iniciativa, memoria de trabajo y planificación). Las comparaciones entre los 2 grupos en el porcentaje de participantes con puntuaciones clínicamente altas mostraron diferencias significativas en todas las escalas, con la excepción de la subescala Organización de materiales.

Artículo 4:

- Gelonch O, Garolera M, Valls J, Castellà G, Varela O, Rosselló L, Pifarré J. The effect of depressive symptoms on cognition in patients with fibromyalgia

En este artículo estábamos interesados en estudiar el patrón de funcionamiento atencional y ejecutivo de los pacientes con FM analizando específicamente el efecto que tenían sobre él los síntomas depresivos. Así mismo, también estábamos interesados en analizar si se podían identificar efectos atribuibles específicamente a la FM. Para ello se comparó el rendimiento de un grupo de pacientes con FM, un grupo de controles sanos y un grupo de pacientes con trastorno depresivo.

Los 3 grupos no difirieron en cuanto a la edad o los años de educación, pero sí que se encontraron diferencias entre grupos en el resto de variables individuales. El grupo FM presentó diferencias con el grupo de controles sanos en el subtest de vocabulario y en las escalas BDI-II, STAI y PSQI. Los grupos FM y Trastorno Depresivo únicamente mostraron diferencias en la escala PSQI,

presentando un peor rendimiento el grupo FM. En la comparación del rendimiento de los 3 grupos en los tests cognitivos, ajustando por las variables individuales que habían presentado diferencias (subtest vocabulario y escalas BDI-II, STAI y PSQI), se identificaron diferencias en el test d2, en la tarea de interferencia del test de Stroop y en los errores perseverativos del test BCST. Los análisis post-hoc mostraron que el grupo FM únicamente se diferenció del grupo de controles sanos en la tarea de interferencia del test de Stroop, presentando el grupo FM un peor rendimiento en esta variable. Además, el grupo FM se diferenció del grupo Trastorno Depresivo en el test d2 y en el BCST. El grupo FM presentó un mejor rendimiento que el grupo Depresivo en el test d2 pero un peor rendimiento en BCST. Estos resultados nos permitieron concluir que el grupo FM presentó un peor rendimiento que el grupo control sano en la capacidad de inhibición (tarea de interferencia del test de Stroop) después de controlar la influencia de los síntomas emocionales. Además, respecto al grupo Trastorno Depresivo, el grupo FM presentó un peor rendimiento en las respuestas perseverativas (test BCST), pero un mejor rendimiento en la atención selectiva (test d2).

El análisis secundario del estudio tuvo por objetivo evaluar de manera separada los efectos de la depresión y de la FM sobre las funciones cognitivas, separando a los pacientes en función de la presencia o ausencia de síntomas de depresión, además de la presencia o ausencia del diagnóstico de FM. Con esta clasificación se aplicó un análisis de regresión que tuvo en cuenta tanto los efectos principales de las variables (FM y depresión) como su interacción. Los resultados de este análisis permitieron concluir que los pacientes con FM presentaban un rendimiento alterado en los siguientes componentes de las funciones atencionales y ejecutivas: la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo, la atención selectiva, la flexibilidad cognitiva, la impulsividad, la inhibición y la velocidad de procesamiento de la información. Algunos de estos componentes alterados que mostró el grupo FM se explicaban por la presencia de depresión (atención, memoria a corto plazo, memoria de trabajo e impulsividad), mientras que el resto de ellos se relacionaban, o bien con el efecto aditivo que suponía tener FM y depresión, o bien por su interacción (atención selectiva, velocidad de procesamiento, inhibición y flexibilidad).

ARTÍCULO 1

Disfunción cognitiva en la fibromialgia

Olga Gelonch, Maite Garolera, Lluís Rosselló, Josep Pifarré

Introducción. Las personas diagnosticadas de fibromialgia refieren de manera muy frecuente quejas sobre su pobre funcionamiento cognitivo. En los últimos años ha aumentado el interés para investigar cuáles son las alteraciones cognitivas presentes en esta enfermedad.

Objetivo. Realizar una revisión de las investigaciones publicadas sobre fibromialgia y funciones cognitivas.

Desarrollo. Se realizó una búsqueda bibliográfica con un intervalo temporal desde 1995 hasta 2012. Los términos de búsqueda incluyeron las palabras clave '*'fibromyalgia'*' y '*'cognition'*', '*'attention'*', '*'memory'*', '*'language'*', '*'perception'*', '*'executive functions'*' y '*'disexecutive syndrome'*'. Se seleccionaron 64 registros tras aplicar criterios de inclusión.

Conclusiones. Los estudios que han analizado las funciones cognitivas en las personas diagnosticadas de fibromialgia han sido escasos y mayoritariamente con muestras pequeñas. Se han identificado déficits principalmente en la memoria de trabajo y en las capacidades atencionales más complejas, donde el factor distracción tiene una relevancia importante. También se ha identificado deterioro en la memoria a largo plazo y en las funciones ejecutivas. Existe consenso entre los diversos estudios en que el grado de dolor tiene una relación directa con el nivel de disfunción cognitiva, mientras que no existe total consenso para explicar la influencia de la depresión y ansiedad sobre el funcionamiento cognitivo en estos pacientes.

Palabras clave. Atención. Discognición. Fibrofog. Fibromialgia. Funciones cognitivas. Funciones ejecutivas. Memoria. Metamemoria.

Introducción

La fibromialgia es un síndrome crónico caracterizado por la presencia de dolor generalizado. Este síndrome se diferencia significativamente del resto de patologías reumatólogicas por el hecho de que la presencia de dolor no se relaciona con un daño o inflamación del tejido, sino que parece relacionarse más con una respuesta anormal del sistema nervioso a la estimulación periférica [1].

Los criterios aceptados para el diagnóstico de fibromialgia son los que se establecieron desde el American College of Rheumatology (ACR) en el año 1990 [2], los cuales requerían la presencia conjunta de dos situaciones: a) historia de dolor generalizado durante, al menos, tres meses; y b) dolor a la presión de, al menos, 11 de los 18 puntos (nueve pares) que corresponden a áreas con bajo umbral para el dolor mecánico.

En el año 2010, el ACR propuso un nuevo conjunto de criterios diagnósticos, en los que la palpación de los puntos sensibles dejó de ser relevante y se enfatizó que, además del dolor generalizado, la evaluación de la gravedad de los problemas de sueño y fatiga, las dificultades cognitivas y la presencia de diversos síntomas somáticos resultaban determinantes para establecer el diagnóstico de este síndrome [3].

La prevalencia de esta afección se calcula que se da en el 2-5% de la población general. Este síndrome existe en todos los grupos étnicos y en todas las clases socioeconómicas. En el estado español se ha encontrado una prevalencia de un 2,4% de la población general según el estudio EPISER [4]. Por sexos, la prevalencia entre los hombres se estima en un 0,2% frente a un 4,2% de las mujeres, lo que supone una relación mujer/hombre de 21 a 1. Con respecto a la distribución en los grupos de edad, la fibromialgia aparece en todos los grupos etarios, con una prevalencia máxima en 40-49 años, y es relativamente infrecuente en personas que superan los 80 años.

Aunque el dolor es el rasgo principal de esta enfermedad, también están presentes en ella de manera importante otros síntomas, como la fatiga, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, rigidez matutina, disfunción cognitiva, cefaleas, síndrome del colon irritable o vértigo [3]. Toda esta variabilidad de síntomas contribuye a explicar el impacto que representa esta enfermedad en las vidas de los pacientes, mermando significativamente su calidad de vida y afectando de manera negativa a sus relaciones sociales y a su función ocupacional [5].

Respecto a la afectación de las funciones cognitivas, las quejas cognitivas son muy frecuentes entre los pacientes y contribuyen, en gran medida, a

Universitat de Lleida (O. Gelonch, J. Pifarré). Unidad de Neuropsicología; Consorci Sanitari de Terrassa; Terrassa, Barcelona (M. Garolera). Grup Consolidat de Neuropsicología, SGR 0491; Universitat de Barcelona (M. Garolera). Sección de Reumatología; Dirección Clínica del Aparato Locomotor; Unidad de Fibromialgia y Fatiga Crónica; Hospital de Santa María de Lleida (L. Rosselló). Institut de Recerca Biomèdica, IRB Lleida (J. Pifarré); Lleida, España.

Correspondencia:
Dra. Olga Gelonch. Folch i Torres, 15. E-25430 Juneda (Lleida).

E-mail:
ogelonch@copc.cat

Aceptado tras revisión externa:
23.04.13.

Cómo citar este artículo:
Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J. Disfunción cognitiva en la fibromialgia. Rev Neurol 2013; 56: 573-88.

© 2013 Revista de Neurología

la discapacidad que genera este síndrome [6]. Se ha utilizado el término ‘discognición’ o ‘disfunción cognitiva’ para referirse tanto a los hallazgos relacionados con la disminución de las funciones cognitivas observadas en los tests neuropsicológicos como a las quejas subjetivas de los pacientes respecto a la merma de sus capacidades cognitivas [7]. En palabras utilizadas por los propios pacientes, el término más frecuentemente utilizado es el de ‘fibrofog’, que se refiere a un amplio espectro de quejas cognitivas que incluyen problemas de memoria, de atención y concentración, y confusión mental [8].

Objetivos

El objetivo del presente artículo es revisar las publicaciones existentes desde 1990 hasta la actualidad en relación con las funciones cognitivas y la fibromialgia, para obtener una visión global de los hallazgos obtenidos en las distintas investigaciones realizadas y publicadas sobre este tema.

El hecho de disponer de esta información resulta de gran importancia para poder desarrollar programas de intervención destinados a la prevención y mejora de las funciones cognitivas en este colectivo.

Desarrollo

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante las bases de datos Medline y PsychINFO, con un intervalo temporal desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de octubre de 2012. Los términos de búsqueda incluyeron las palabras clave *‘fibromyalgia’*, y *‘cognition’*, *‘attention’*, *‘memory’*, *‘language’*, *‘perception’*, *‘executive functions’* y *‘disexecutive syndrome’*.

Además, los artículos seleccionados debían cumplir una serie de criterios para asegurar su objetividad y comparabilidad:

- Estar publicados en inglés o castellano.
- Pertenecer al área de conocimiento de ciencias de la salud.
- Tratarse de estudios que hubiesen empleado metodología cuantitativa.
- Incluir entre sus variables dependientes o independientes medidas de funciones cognitivas en pacientes con fibromialgia.
- Haber efectuado el diagnóstico de fibromialgia utilizando los criterios del ACR de 1990 [2] o de 2010 [3].

La búsqueda bibliográfica produjo un total de 333 resultados. Mediante la herramienta bibliográfica

RefWorks se eliminaron todos los artículos duplicados. Posteriormente, se analizaron los distintos artículos y se seleccionaron finalmente un total de 44 artículos relevantes sobre funciones cognitivas y fibromialgia que cumplían los criterios de inclusión y mostraban una buena calidad metodológica.

Tras el análisis de los artículos, éstos se clasificaron en diferentes grupos en cuanto a la temática principal que abordaban:

- *Quejas subjetivas de los pacientes*: ocho artículos.
- *Relación entre dolor, fatiga, trastornos del sueño y funciones cognitivas en la fibromialgia*: cinco artículos.
- *Relación entre funciones cognitivas y variables psicológicas*: seis artículos.
- *Relación entre funciones cognitivas y actividad física*: seis artículos.
- *Disfunción cognitiva en la fibromialgia*: 38 artículos.

Quejas subjetivas de los pacientes

Las personas diagnosticadas de fibromialgia refieren, de manera muy frecuente, quejas sobre su pobre funcionamiento en la memoria, y en atención y concentración. Si bien estas quejas abundan entre las manifestaciones de los pacientes, este aspecto no siempre se ha registrado o evaluado en los distintos estudios que han analizado el impacto de los diferentes síntomas en las personas diagnosticadas de fibromialgia, por lo que la información relativa a esta variable es escasa. Esto se ha observado principalmente en estudios de ensayos clínicos, que no siempre han utilizado medidas de resultados estandarizadas ni definidas operacionalmente, y que se han centrado específicamente en registrar variables relacionadas con el dolor y la fatiga [5,9].

Las investigaciones que han incluido un repertorio de síntomas amplio coinciden en que la afectación de las funciones cognitivas representa una queja importante en la gran mayoría de pacientes al repercutir de manera negativa en su calidad de vida. Zachrisson et al [10] hallaron un 95% de incidencia de quejas de problemas de concentración y un 93% de problemas de memoria en su investigación, en la que administraron la escala de fibrofatiga a 100 mujeres diagnosticadas de fibromialgia y síndrome de fatiga crónica [10].

Un estudio poblacional que incluyó a 2.569 personas que cumplían el diagnóstico de fibromialgia realizado por la National Fibromyalgia Association en 2005 concluyó que los problemas de memoria y atención eran el quinto y el sexto síntomas en frecuencia y en repercusión en el funcionamiento co-

tidiano, después de la rigidez matutina, la fatiga, el sueño no reparador y el dolor [11]. Con unos resultados muy parecidos concluye otro estudio más reciente, en el que los síntomas que describieron la mayoría de los pacientes fueron el dolor, la fatiga, los trastornos del sueño, la depresión, la ansiedad y los problemas cognitivos [5].

Algunos estudios han señalado los resultados no coincidentes entre las manifestaciones de los pacientes sobre su afectación cognitiva y los resultados en los tests neuropsicológicos. Así lo destacan, por ejemplo, Grace et al [12], quienes concluyeron que las quejas de memoria que referían los pacientes eran desproporcionadamente mayores que el rendimiento que obtuvieron en los tests neuropsicológicos. Sin embargo, otros estudios atribuyen la baja correlación a los cuestionarios aplicados, demostrando que se consigue mayor correlación cuando los cuestionarios sobre metamemoria se refieren a problemas concretos en situaciones específicas en lugar de a preguntas generales sobre el funcionamiento de la memoria y quejas generales sobre su funcionamiento [13]. En relación con este planteamiento, diversos estudios han usado cuestionarios de metamemoria que valoran específicamente funcionamiento cognitivo en diferentes situaciones de la vida cotidiana, paralelamente con la administración de tests neuropsicológicos en los que el grupo con fibromialgia manifestaba más problemas cognitivos que el grupo control, y su rendimiento en los tests cognitivos administrados coincidía con las quejas de los pacientes, los cuales presentaban un rendimiento significativamente inferior a los del grupo control [14,15].

Disfunción cognitiva en la fibromialgia

Los estudios que han analizado las características de la disfunción cognitiva en los pacientes con fibromialgia han sido escasos y muchos de ellos con muestras pequeñas, y no ha sido hasta hace poco que han ido publicándose estudios con muestras mayores. En las tablas I, II y III se presenta el resumen de los estudios que se han analizado y utilizado para el presente trabajo. Todos los estudios incluidos fueron estudios observacionales. La edad media de los participantes osciló entre los 39 y los 59 años. Todos los sujetos diagnosticados de fibromialgia debían cumplir los criterios para el diagnóstico de fibromialgia del ACR [2]. Los estudios de las tablas I y II incluyeron grupos controles apareados por edad y nivel educativo. Los estudios referenciados en la tabla III incluyeron estudios sin grupo control. Las tablas recogen las medidas cognitivas utilizadas como varia-

bles dependientes (instrumentos neuropsicológicos estandarizados en la tabla I y III y paradigmas experimentales en la tabla II), así como otras variables que también se analizaron en los estudios, relacionadas con la presencia de sintomatología comórbida a la enfermedad, como dolor, fatiga, ansiedad, depresión o trastornos del sueño, entre las más frecuentes.

La mayoría de dichos estudios tiende a confirmar que las personas con fibromialgia presentan algún grado de disfunción cognitiva y que se encuentran afectados principalmente los dominios de la atención, la memoria episódica y la memoria de trabajo. Así lo concluye Glass en su revisión [7], donde destaca, además, el hallazgo de que este grupo poblacional parece ser particularmente vulnerable a una mayor afectación en su rendimiento cognitivo cuando tiene que realizar tareas que impliquen distracción o competir con otras fuentes de información. A pesar de estas conclusiones, la autora también destaca el hecho de que no existe total consenso entre los hallazgos de los diferentes estudios, encontrándose evidencias de mayor robustez entre las diferentes investigaciones para la disfunción localizada de la memoria de trabajo y para las tareas atencionales de mayor complejidad, pero evidencias menos robustas para el resto de dominios cognitivos estudiados.

Otro aspecto importante en el análisis de la disfunción cognitiva que pueden presentar las personas diagnosticadas de fibromialgia es la búsqueda de relaciones entre el funcionamiento cognitivo y algunos de los síntomas comórbidos a la enfermedad. Por ello, cada vez se publican más estudios que analizan la influencia de variables como el grado de dolor, la fatiga, los trastornos del sueño o la depresión sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes [16-20], así como también el análisis de la influencia de variables personales, como el estilo de personalidad, el estilo de afrontamiento o el nivel de actividad sobre el funcionamiento cognitivo [5,21-23]. Todo ello con el objetivo de analizar si se pueden identificar algunos factores individuales que puedan contribuir a explicar, en mayor o menor grado, la variabilidad en el rendimiento cognitivo y el grado de disfunción que pueden presentar los pacientes con fibromialgia.

El presente trabajo recoge las conclusiones apor- tadas por Glass en su revisión de 2009 [7] y le añade las nuevas aportaciones que se han publicado posteriormente por diversos autores, en las que se han agregado otros dominios cognitivos, como las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento, que no se habían analizado exhaustivamente en la revisión anterior.

Tabla I. Resumen de las características principales de los estudios incluidos. Estudios de casos y controles utilizando tests neuropsicológicos estandarizados.

	Participantes (F)	Edad media ± DE	Medidas cognitivas analizadas	Otras variables analizadas	Resultados principales
Landro et al (1996) [37]	25 FM (25) 22 DM (18) 18 Co (14)	46,4 ± 10,4 40,6 ± 10,7 40,1 ± 9,6	Memoria a corto plazo: <i>span</i> de dígitos directos e inversos Memoria a largo plazo: <i>Rand Memory Test</i> , <i>Code Memory Test</i> Memoria visual: <i>Kimura Recurring Recognition Figures Test</i> Memoria semántica: COWA	Depresión: BDI	FM = DM y Co en <i>span</i> de dígitos directos e inversos FM = DM, pero < Co en el resto de tests Cuando se controla la depresión, las diferencias desaparecen
Grace et al (1999) [12]	30 FM (29) 30 Co (30)	45,87 ± 9,79 44,73 ± 9,35	Memoria a corto y largo plazo, verbal y visual: WMS-R (índices de memoria general, memoria verbal, memoria visual y recuerdo demorado) Atención-concentración: WMS-R (índice de atención-concentración) Aprendizaje verbal: RAVLT Concentración sostenida: PASAT Escaneado y rastreo visual: SDMT	Trastornos del sueño: PSQI Gravedad de dolor: MPI-PS Ansiedad: STAI-T Depresión: CES-D	FM < Co en WMS-R memoria general; recuerdo demorado; memoria verbal FM = Co en WMS-R, atención-concentración FM < Co en PASAT FM = Co en RAVLT y SDMT Relaciones positivas entre WMS-R (memoria general, recuerdo demorado), PASAT y MPI-PS y STAI-T
Suhr (2003) [20]	23 FM (21) 22 CP (16) 21 Co (17)	48,1 ± 10,9 49,5 ± 13,8 45,9 ± 12,7	Funciones ejecutivas: WCST y test de Stroop Memoria verbal: RAVLT Memoria visual: CFT Memoria de trabajo/atención: PASAT, <i>span</i> de dígitos (WAIS-III), aritmética (WAIS-III), letras y números (WAIS-III) Velocidad psicomotora: búsqueda de símbolos y claves (WAIS-III), COWA, TMT	Depresión: BDI Dolor: MPQ Fatiga: FSS	FM = Co en todos los tests después de controlar por las variables fatiga, dolor y depresión Relación positiva entre depresión y el rendimiento de memoria Relación positiva entre fatiga y velocidad psicomotora
Roldán-Tapia et al (2007) [39]	15 FM (15) 15 AR (15) 15 Co (15)	48,50 ± 7,49 41,90 ± 6,79 44,33 ± 5,99	Atención: test de Stroop, <i>span</i> de dígitos, clave de números (WAIS) Memoria visual: CFR, 10/36 SRT, reproducción visual I y II (WMS) Funciones visuoespaciales: BVFRT, BJL Orientación espacial: Road Map	Dolor: MPQ	FM y AR < Co en 10/36 SRT y BVFRT FM < AR y Co en Road Map AR < FM y Co en CNu y CFR
Dick et al (2008) [30]	30 FM (30) 30 Co (30)	49,60 ± 12,54 46,56 ± 10,00	Atención selectiva, sostenida y memoria de trabajo: test de atención cotidiana (puntuación global, atención selectiva, sostenida y alternante) Tarea dual: ACT (0, 9, 18 y 36 s) Memoria de trabajo: RST	Dolor: MPQ Calidad de vida: 15D Ansiedad y depresión: HAD	FM < Co en test de atención cotidiana (puntuación global, atención selectiva), en RST y ACT (36 s) Las diferencias desaparecieron después de controlar estadísticamente por la variable dolor
Munguía-Izquierdo et al (2008) [17]	81 FM (81) 35 Co (35)	49 ± 7 47 ± 10	Atención y memoria de trabajo: dígitos directos e inversos (test Barcelona) Atención alternante y función ejecutiva: TMT Memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información: PASAT Fluidez verbal: COWA Memoria episódica verbal: RAVLT	Ansiedad: STAI-T Umbral de dolor: dolorímetro de presión	FM < Co en todos los tests Relación positiva entre el rendimiento en los tests y el grado de dolor y la ansiedad
Leavitt y Katz (2008) [58]	67 FM (67) 51 Co (51)	45,4 ± 9,6 44,2 ± 10,2	Atención sostenida y velocidad de procesamiento: PASAT, TMT, DSST, BS, test de Stroop, SDMT	Depresión: BDI-II	FM < Co en el test de Stroop (denominación de colores y palabras) FM = Co en el resto de tests
Kim et al (2010) [38]	23 FM (23) 24 Co (24)	37,4 ± 8,3 37,4 ± 7,1	Memoria a corto plazo: <i>span</i> de dígitos directos (WAIS-R) Memoria de trabajo: <i>span</i> de dígitos inversos (WAIS-R) Memoria de trabajo visual: cubos de Corsi Memoria verbal: KAVLT Memoria visual: KCFT Vigilancia: CPT Flexibilidad cognitiva: WCST	Gravedad de la enfermedad: KFIQ Depresión: BDI Fatiga: BFI-K	FM = Co en todos los tests a excepción del KCFT, después de controlar los efectos para la variable depresión FM < Co en KCFT

Tabla I. Resumen de las características principales de los estudios incluidos. Estudios de casos y controles utilizando tests neuropsicológicos estandarizados (*cont.*).

	Participantes (F)	Edad media ± DE	Medidas cognitivas analizadas	Otras variables analizadas	Resultados principales
Rodríguez-Andreu et al (2009) [80]	46 FM (39) 92 DNe (78) 92 DMix (78)	50,8 ± 3,0 50,9 ± 2,1 50,7 ± 2,1	MMSE	Dolor: MPQ	FM < DNeP y DMix en puntuación global MMSE FM: mayor proporción de pacientes con déficit cognitivo que DNeP y DMix
Leavitt y Katz (2009) [41]	91 FM (91) 43 Co (43)	45,2 ± 11,1 46,1 ± 9,9	Memoria, sin efecto de distracción: memoria lógica, pares asociados (WMS-III), RAVLT Memoria, con efecto de distracción: ACT	Depresión: BDI-II	Co < FM en WMS-III y RAVLT FM < Co en ACT
Walteros et al (2011) [47]	15 FM 15 Co	50,4 ± 4,6 49,0 ± 6,7	Funcionamiento cognitivo general: vocabulario, semejanzas, comprensión, span de dígitos, cubos, claves y figuras incompletas (WAIS) Flexibilidad cognitiva: test de Stroop Toma de decisiones emocionales: IGT Aprendizaje condicional asociativo: CALT	Depresión: BDI Ansiedad: STAI-T	FM < Co en IGT y CALT Relación positiva entre depresión y CALT
Verdejo-García et al (2009) [44]	36 FM (36) 36 Co (36)	45,86 ± 6,78 44,97 ± 6,70	Flexibilidad cognitiva: WCST (número de categorías, % de errores perseverativos, % de errores no perseverativos, fracaso para mantener el set) Toma de decisiones emocionales: IGT (puntuación global, puntuación por bloques)	Personalidad: TCI-R Dolor: WHYMPI	FM < Co en WCST, número de categorías, % errores no perseverativos FM < Co en puntuación del bloque 3 Relación positiva entre puntuación del WCST (número de categorías), IGT (bloque 3) y WHYMPI Relaciones débiles entre rendimiento cognitivo y TCI-R
Leavitt y Katz (2012) [55]	104 FM (104) 48 Co (48)	47,3 ± 11,2 43,6 ± 11,3	Velocidad de denominación y control inhibitorio: test de Stroop Fluencia verbal: COWA	Depresión: BDI-II	FM < Co en el test de Stroop (denominación de palabras) FM = Co en el resto de variables
Can et al (2012) [77]	50 FM (50) 51 Co (51)	35,9 ± 8,2 34,8 ± 6,1	Cribado del deterioro cognitivo: CDT Funcionamiento cognitivo general: MMSE		FM < controles en CDT y MMSE
Veldhuijen et al (2012) [50]	35 FM (35) 35 Co (35)	30,4 ± 8,6 29,3 ± 9,2	Inhibición-1: test de Stroop (tiempo de reacción, número de errores y puntuación de interferencia) Inhibición-2: MSIT (tiempo de reacción, número de errores, puntuación de interferencia) Funcionamiento cognitivo general: MMSE	Grado de dolor: EVA Presencia de síntomas psicopatológicos: BSI Valoración subjetiva de la experiencia de dolor: PCS	FM < Co en tiempo de reacción en el test de Stroop y MSIT FM = Co en puntuación de interferencia de ambos tests Sin relación entre variables psicológicas y rendimiento cognitivo
Reyes del Paso et al (2012) [18]	35 FM (32) 29 Co (27)	50,5 ± 6,7 49,4 ± 9,4	Procesamiento aritmético: test de Uchida-Kraepelin	Dolor: MPQ Depresión: BDI Ansiedad: STAI-T Fatiga: FSS Trastornos del sueño: OQSQ	FM < Co Relación positiva entre rendimiento cognitivo y dolor

Los trabajos referenciados en la tabla han sido ordenados siguiendo criterios cronológicos por fecha de su publicación. El símbolo < debe leerse como 'peor rendimiento que'; el símbolo = debe leerse como 'igual rendimiento que'. 10/36 SRT: 10/36 Spatial Recall Test; ACT: Auditory Consonant Trigram; BDI: Beck Depression Inventory; BFI-K: Brief Fatigue Inventory, versión coreana; BJI: test de Benton de reconocimiento de líneas; BS: búsqueda de símbolos; BSI: Brief Symptom Inventory; BVFT: test de reconocimiento de formas de Benton; CALT: Canavan Conditional Associative Learning Task; CDT: Clock Drawing Test; CES-D: Centre for Epidemiological Studies Depression Scale; CFR: Complex Figure Test; Co: controles; COWA: Controlled Word Association; CPF: Complex Figure Test; CPT: Continuous Performance Test; DE: desviación estándar; DM: depresión mayor; DMix: dolor mixto; DNe: dolor neuropático; EA: Test of Everyday Attention; EVA: escala visual analógica; F: sexo femenino; FM: fibromialgia; FSS: Fatigue Severity Scale; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale; IGT: Iowa Gambling Task; KAVLT: Auditory Verbal Learning Test, versión coreana; KCFT: Complex Figure Test, versión coreana; KFIQ: Korean Fibromyalgia Impact Questionnaire; MMSE: Minimental State Examination; MPI-PS: Pain Severity scale from the Multidimensional Pain Inventory Index; MPQ: McGill Pain Questionnaire; MSIT: Multi-Source Interference Task; OQSQ: Oviedo Quality of Sleep Questionnaire; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; PCS: Pain Catastrophizing Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RST: Reading Span Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory; TCI-R: Temperament and Character Inventory, Revised; TMT: Trail Making Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; WHYMPI: West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory; WMS-R: Wechsler Memory Scale, Revised.

Tabla II. Resumen de las características principales de los estudios incluidos. Estudios de casos y controles utilizando paradigmas experimentales.

	Participantes (F)	Edad media ± DE	Medidas cognitivas analizadas	Otras variables analizadas	Resultados principales
Park et al (2001) [14]	23 FM (23) 23 Co (23) 23 CoV (23)	47,83 47,83 66,91	Velocidad de procesamiento de la información Memoria de trabajo Recuerdo libre Memoria (reconocimiento) Fluencia verbal Conocimiento verbal	Depresión: BDI, GDS Dolor: MPQ Ansiedad: subescala de ansiedad del MHI	FM < Co en todos los tests, excepto en velocidad de procesamiento de la información FM > CoV en velocidad de procesamiento Sin relación entre los resultados de los tests y ansiedad o depresión o dolor
González et al (2010) [78]	25 FM (25) 24 Co (24)	50,56 ± 8,66 48,04 ± 7,55	Test de Stroop modificado: paradigma Stroop emocional	Ansiedad: STAI-T	FM < Co en la denominación de las palabras neutras, después de controlar los efectos de la ansiedad
Glass et al (2011) [48]	18 FM (18) 14 FM (14)	43,60 ± 9,79 41,13 ± 11,91	Tarea go/no go: tiempo de reacción, falsas alarmas	Imágenes BOLD (RMf) Ansiedad: STPI Depresión: CES-D Síntomas médicos: <i>Complex Medical Symptom Inventory</i> Fatiga: MFI Trastornos del sueño: <i>MOS Sleep Scale</i> Quejas de fallos cognitivos: MASQ	FM = Co FM < activación cortical en estructuras de la red de inhibición, después de controlar los efectos de la ansiedad
Harker et al (2011) [25]	16 FM 16) 16 Co (16)	47,56 ± 12,77 47,44 ± 13,49	Paradigma AB: T1 (atención simple), T2 (implicación atencional en el procesamiento de la información)	Grado de dolor: EVA Ansiedad y depresión: HAD	FM = Co en T1 FM < Co en T2 Relación positiva entre rendimiento cognitivo y dolor y ansiedad
Miró et al (2011) [32]	33 FM (33) 28 Co (28)	46,56 ± 7,72 42,90 ± 7,38	Paradigma ANT-I: interferencia, tiempo de reacción, efecto de orientación	Dolor: MPQ Ansiedad y depresión: HAD Trastornos del sueño: PSQI	FM < Co en el control ejecutivo (mayor interferencia) FM < Co en vigilancia (mayor enlentecimiento en tiempo de reacción) FM = Co en efectos de orientación Relación positiva entre rendimiento cognitivo y ansiedad, depresión y trastornos del sueño
Correa et al (2011) [49]	18 FM (18) 19 Co (19)	48,0 ± 6,5 42,0 ± 8,9	Tarea go/no go: orientación temporal y respuesta de inhibición	Dolor: MPQ Ansiedad y depresión: HAD Trastornos del sueño: PSQI	FM < Co en las dos variables analizadas

Los trabajos referenciados en la tabla han sido ordenados siguiendo criterios cronológicos por fecha de su publicación. El símbolo < debe leerse como ‘peor rendimiento que’; el símbolo = debe leerse como ‘igual rendimiento que’. AB: Attentional Blink; ANT-I: Attentional Network Test; BDI: Beck Depression Inventory; CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale; Co: controles; CoV: controles viejos; DE: desviación estándar; F: sexo femenino; FM: fibromialgia; GDS: Geriatric Depression Scale; MASQ: Multiple Abilities Self-Report Questionnaire; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MHI: Mental Health Inventory; MPQ: McGill Pain Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; RMf: resonancia magnética funcional; STPI: State-Trait Personality Inventory; STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory.

Atención y fibromialgia

La atención se considera un mecanismo central de control de los sistemas de procesamiento, cuya función principal es dirigir y orientar la actividad consciente del organismo, de acuerdo con una meta u objetivo. Según la teoría atencional de Posner, la atención es un sistema complejo, no unitario, en el que pueden identificarse sistemas atencionales separados, pero relacionados entre sí. Se trata de un

sistema modular compuesto por tres redes: la red atencional posterior o de orientación, la red de vigilancia o alerta, y la red anterior o de control ejecutivo. Cada una de estas redes estaría encargada de funciones atencionales distintas y, a su vez, estarían asociadas a áreas cerebrales diferenciadas [24].

Los estudios que han analizado el funcionamiento de este dominio cognitivo en las personas diagnosticadas de fibromialgia coinciden en afirmar que

Tabla III. Resumen de las características principales de los estudios incluidos. Estudios observacionales sin grupo control.

	Participantes (F)	Edad media ± DE	Medidas cognitivas analizadas	Otras variables analizadas	Resultados principales
Luerding et al (2008) [79]	20 FM (19)	53,7 ± 7,7	Funcionamiento cognitivo verbal y visual: WAIS-R Memoria verbal a largo plazo: CVLT Memoria visual a largo plazo: RVDLT Memoria de trabajo verbal: <i>span</i> de dígitos inversos Memoria de trabajo visual: cubos de Corsi Rastreo visual y flexibilidad: TMT	Dolor: SES Depresión: BDI Morfología local cerebral: VBM	Rendimiento deficitario respecto datos normativos en <i>span</i> de cubos de Corsi y recuerdo libre en RVDLT Relación positiva entre VBM y cubos de Corsi y dígitos inversos
Cherry et al (2009) [73]	51 FM (46)	54,0 ± 13,1	Velocidad de procesamiento: TMT, DSST	Síntomas de fibromialgia: HAQ Función física percibida: FIQ	Relación positiva entre el rendimiento físico y el rendimiento en los tests cognitivos
Cherry et al (2012) [22]	68 FM (68)	59,54 ± 7,50	Atención y funciones ejecutivas: TMT, DSST, <i>span</i> de dígitos directos e inversos Velocidad de procesamiento: DSST, fluencia verbal semántica Inhibición/interferencia: test de Stroop	Depresión: BDI-II Función física percibida: CPF Trastornos del equilibrio: FAB Marcha y velocidad: <i>The 30-foot walk</i>	Relación positiva entre el rendimiento físico y el rendimiento en los tests

Los trabajos referenciados en la tabla han sido ordenados siguiendo criterios cronológicos por fecha de su publicación. CPF: Composite Physical Function; CVLT: California Verbal Learning test; DE: desviación estándar; DSST: Digit Symbol Substitution Test; F: sexo femenino; FAB: Fullerton Advanced Balance; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; FM: fibromialgia; HAQ: Health/Activity Questionnaire; RVDLT: Rey Visual Design Learning Test; SES: Schmerzempfindungsskala, adaptación alemana del McGill Pain Questionnaire; TMT: Trail Making Test; VBM: Voxel-Based Morphometry; WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised.

existe algún grado de alteración atencional, relacionándolo principalmente con el factor dolor, marcadamente presente en esta enfermedad, y ratificándose la hipótesis de que el dolor crónico interrumpe el procesamiento atencional [25]. Este aspecto se ha estudiado en una gran variedad de patologías que cursan con dolor crónico, concluyéndose en la mayoría de los estudios que el dolor es un proceso sensorial que conlleva de manera inherente una demanda atencional, por lo que actúa compitiendo con otros estímulos que también requieren atención [26-28]. Para entender cómo actúa el dolor interrumpiendo el procesamiento atencional, se ha usado con frecuencia el modelo de Kahneman [29], que describe la atención como un recinto con capacidades limitadas que están disponibles en función de las demandas de procesamiento de la información.

Esta hipótesis coincidiría con las evidencias apor- tadas por algunos estudios en los que se hallaron déficits en los sujetos con fibromialgia en las tareas atencionales más complejas, aunque no en las habilidades atencionales básicas. Relacionándolo con la teoría atencional de Posner, la alteración se ubicaría en la red anterior o de control ejecutivo, manteniéndose preservadas la red de orientación y la de vigilancia. Grace et al [12] ratificaron la existencia de déficits atencionales en un grupo de pacientes con fibromialgia en comparación con los controles, pero únicamente en las tareas neuropsicológicas

con mayores demandas atencionales, las relacionadas con el control ejecutivo, sin verse afectadas las tareas atencionalmente menos exigentes, como fueron las tareas que incluían contar de tres en tres, contar hacia atrás o recitar el abecedario.

Dick et al [30] evaluaron las funciones atencionales mediante el test de atención cotidiana [31] en un grupo de mujeres diagnosticadas de fibromialgia, comparándolas con otros tres grupos: grupo control, pacientes con artritis reumatoide y pacientes con dolor musculoesquelético. El test de atención cotidiana es un test que mide las habilidades atencionales, diferenciando por los componentes de atención sostenida, selectiva y memoria de trabajo, y que proporciona, también, una puntuación global. Los resultados del estudio concluyeron que los tres grupos de pacientes presentaban puntuaciones inferiores a las de los controles en la puntuación global, pero no en los componentes de atención selectiva o sostenida. Cuando se controló el efecto de la variable dolor, desaparecieron todas las diferencias entre los grupos en los diferentes tests utilizados, concluyendo que el dolor tenía un papel relevante para explicar el déficit en las funciones atencionales en el grupo de personas diagnosticadas de fibromialgia.

Asimismo, Miró et al [32] utilizaron el modelo de redes atencionales de Posner [24,33] para explorar específicamente si se detectaba alteración en algu-

na de las tres redes atencionales (alerta, orientación y control ejecutivo) en los pacientes con fibromialgia en comparación con un grupo control. En el estudio se concluyó que los pacientes con fibromialgia presentaban déficits en las funciones atencionales relacionadas con el componente ejecutivo de la atención (planificación, mantenimiento de prioridades hacia objetivos relevantes, toma de decisiones, detección de errores o capacidad de dar respuestas nuevas a situaciones conocidas), sin evidenciarse alteraciones en los sistemas de alerta y orientación.

Sin embargo, Munguía-Izquierdo et al [17] hallaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con fibromialgia y el grupo control en todas las pruebas utilizadas en su estudio, incluidos los tests que valoraban funciones atencionales básicas, como el *span* de dígitos directos. Los autores hallaron, también, que el grado de dolor y de ansiedad-estado explicaba una parte de la variabilidad de los resultados de los tests, aunque quedaba una parte significativa del rendimiento cognitivo que no se explicaba por estas variables clínicas.

En resumen, respecto al dominio cognitivo de la atención, la mayoría de los estudios coincide en señalar que las personas con fibromialgia presentan déficit en las tareas cognitivas que requieren mayores esfuerzos atencionales, sin apreciarse alteraciones en las habilidades atencionales más básicas [12, 30,32]. Aun así, es preciso señalar que también se han publicado algunos resultados diferentes, como el estudio de Munguía-Izquierdo et al [17], quienes encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en todas las medidas utilizadas, incluidas las que evaluaban tareas atencionales básicas, como el *span* de dígitos directos. Una posible explicación de las diferencias entre los resultados de los estudios podría ser el diferente grado de control aplicado sobre las posibles variables confusoras.

Memoria y fibromialgia

Atkinson y Shiffrin, en 1968, desarrollaron el modelo multialmacén [34] para explicar el funcionamiento de la memoria. Según estos autores, la memoria está conformada por varios tipos de almacenes: la memoria sensorial, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La memoria sensorial es el almacenamiento inicial y momentáneo de la información que nos llega a través de los sentidos (vista, oído, tacto, gusto y olfato). Durante el procesamiento sensorial se identifica la información, la información se retiene durante períodos muy breves, fracciones de segundo, y el nivel de procesamiento es mínimo, tan sólo al nivel de rasgos físicos. Una vez realizada esta

operación, la información pasa al almacén de la memoria a corto plazo. Es el lugar del control del sistema de memoria. En él se determina qué información será atendida, cómo va a ser procesada y qué mecanismos intervendrán para su recuperación. Es un tipo de memoria que almacena cantidades limitadas de información también por períodos breves. Si las unidades de información que se almacenan en este tipo de memoria no reciben un procesamiento cuando llegan a él, desaparecerán aproximadamente en 15-25 s. Finalmente, la memoria a largo plazo es un almacén de capacidad ilimitada, que puede almacenar cualquier tipo de contenido: conocimientos, experiencias y habilidades que se han adquirido y que se recuperan cuando se requieren.

Dentro de la memoria a corto plazo se incluye la memoria de trabajo [35], que es aquella capacidad de la memoria humana que combina el almacenamiento temporal y la manipulación de la información, y se diferencia de la memoria a corto plazo en que esta última se encarga de almacenar la información durante un breve período, pero sin manipularla. La atención y la memoria de trabajo se encuentran íntimamente relacionadas, ya que ambas funciones permiten el procesamiento de la información, aumentando el acceso a la información relevante por encima de la irrelevante [36].

En relación con el análisis del funcionamiento de la memoria a corto y largo plazo de los pacientes con fibromialgia, Grace et al [12] compararon el rendimiento de estos dominios cognitivos, juntamente con el dominio de la atención, entre un grupo de personas con fibromialgia y un grupo control, y hallaron diferencias significativas tanto en la memoria a corto como a largo plazo. Sin embargo, los propios autores ya señalaron que el patrón de déficit observado en el grupo de fibromialgia parecía corresponderse con problemas atencionales, que ocasionaban que la memoria no pudiera funcionar de manera eficiente, más que a problemas en los procesos primarios de la memoria. Esta interpretación venía apoyada por la observación del peor rendimiento observado en los pacientes en los tests de atención, y también por el análisis del perfil de memoria del grupo de pacientes, en el que se observó que éstos habían presentado déficits en los tests de memoria que requerían el recuerdo de la información que había sido presentada una única vez, pero no en los tests en que la información se presentaba de manera repetida. Asimismo, el grupo de Park et al [14] también encontró resultados similares en su estudio, en el que analizaba el rendimiento en la memoria a largo plazo, en tareas de recuerdo libre y de reconocimiento, donde el grupo de pacientes

con fibromialgia presentó rendimientos significativamente inferiores a los controles. En el estudio de Munguía-Izquierdo et al [17], las conclusiones también informaban del peor rendimiento observado en el grupo con fibromialgia en los tests de memoria a corto y a largo plazo respecto el grupo control.

Pero también se han aportado resultados diferentes, como los de Suhr [20], quien aplicó un amplio protocolo de exploración neuropsicológica en el que evaluaba funciones de atención, memoria a corto y largo plazo, y funciones ejecutivas, y no encontró diferencias significativas en el rendimiento en ninguno de los tests entre el grupo de pacientes con fibromialgia y el grupo control cuando controlaba estadísticamente la presencia de depresión, fatiga y dolor, mientras que sí que aparecían diferencias en los tests de memoria a largo plazo cuando no controlaba esta variable, encontrando que específicamente la depresión se relacionaba con el rendimiento presentado en los tests de memoria. Por ello, concluyó que los problemas cognitivos y específicamente los problemas de memoria a largo plazo de los pacientes diagnosticados de fibromialgia se explican por factores psicológicos, como la depresión. Resultados parecidos fueron aportados por Landro et al [37], quienes administraron un protocolo amplio que incluía tests de memoria a corto y largo plazo, y no encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo de pacientes con fibromialgia en los tests de memoria a corto plazo, y sí en todos los tests de memoria a largo plazo, aunque tales diferencias desaparecían cuando se controlaban los efectos de la variable depresión.

Posteriormente, Kim et al [38] aportaron datos sobre la afectación asimétrica de la memoria visual en los pacientes con fibromialgia, y encontraron diferencias significativas respecto al grupo control en el recuerdo a corto y largo plazo para la memoria visuoespacial, pero no para la memoria verbal a corto y largo plazo. En este estudio, los autores explican cómo desaparecieron las diferencias entre el grupo de pacientes y el grupo control en los tests de memoria verbal a largo plazo al controlar el efecto de la depresión, pero cómo continuaban presentes las diferencias en la memoria visuoespacial, donde los pacientes presentaron un peor rendimiento comparados con los controles ya en la condición de recuerdo inmediato, y este rendimiento se mantuvo en la condición de recuerdo demorado. Según los autores, estos resultados confirman la hipótesis de que los déficits de los pacientes se encuentran principalmente en la fase de codificación más que en la fase de almacenamiento de la información. Roldán-

Tapia et al [39] también hallaron déficits en el grupo de pacientes con fibromialgia respecto al grupo control en el rendimiento de la memoria visual a corto y largo plazo, así como también en las funciones de orientación espacial y percepción de formas.

Finalmente, Leavitt y Katz [40] aportaron evidencias de la influencia del factor 'distracción' en la capacidad de retención de la información a corto y largo plazo en los pacientes con fibromialgia, y con su estudio concluyeron que estos pacientes presentaban un funcionamiento normal en la memoria a corto y largo plazo verbal cuando no había estímulos distractores en la fase de retención de la información, pero cuando se añadía una fuente de distracción que impedía la repetición de la información, el rendimiento empeoraba significativamente respecto a los controles. En las conclusiones del estudio, los autores detallaban que los déficits en este grupo de pacientes se encontraban en el recuerdo de la información que los pacientes no podían repetir, porque habían tenido que dividir su atención entre la información relevante y la distractora.

En resumen, los hallazgos de los diferentes estudios respecto al funcionamiento de la memoria a corto y largo plazo en las personas diagnosticadas de fibromialgia adolecen de una falta de robustez, dado que los resultados no son coincidentes entre los diferentes estudios, ya que algunos han hallado déficit en estos dominios, mientras que otros no. El análisis detallado de los estudios parece sugerir mayormente la existencia de una disfunción primaria a nivel de las capacidades atencionales que impide el funcionamiento óptimo de los procesos de codificación de la información, más que una dificultad *per se* de la memoria a largo plazo. Por ello, las dificultades se encontrarían en los procesos de codificación de la información. El hecho de que se haya utilizado una amplia variedad de instrumentos neuropsicológicos en los diferentes estudios para medir supuestamente unos mismos dominios cognitivos puede haber contribuido a los resultados diferentes.

Donde sí existe un mayor consenso entre los resultados de los diferentes estudios es en el funcionamiento de la memoria de trabajo entre el colectivo de personas con fibromialgia. Diversos estudios aportan datos de la disfunción en la memoria de trabajo en el grupo con fibromialgia, como Dick et al [30], quienes informan del rendimiento deficiente en el grupo de personas con fibromialgia en comparación con un grupo control en todos los componentes que evaluaban la memoria de trabajo. Resultados parecidos son aportados por otros estudios, donde se repite y confirma la disfunción en la memoria de trabajo [14].

Estas conclusiones se han replicado en diferentes estudios, que han demostrado que los déficits atencionales y de memoria en pacientes con fibromialgia son más marcados en aquellas tareas que implican una distracción al competir por una fuente de información, concluyendo que los pacientes con fibromialgia parecen ser especialmente sensibles a la distracción, al presentar dificultades para poder gestionar los elementos que se encuentran en su memoria de trabajo cuando deben competir con otros estímulos [7,41].

Funciones ejecutivas y fibromialgia

El concepto ‘funciones ejecutivas’ se refiere a aquella habilidad cognitiva que incluye los mecanismos implicados en la optimización de los procesos cognitivos orientados hacia la resolución de situaciones cognitivas complejas, que implican la combinación de múltiples capacidades cognitivas necesarias para la generación, supervisión, regulación, ejecución y reajuste de las conductas adecuadas para conseguir objetivos complejos, especialmente aquéllos que requieren un abordaje novedoso y creativo [41-43]. Así pues, no se trata de un proceso unitario, sino un constructo cognitivo complejo, que implica múltiples destrezas, por lo que se han venido fragmentando en diferentes componentes.

En los pacientes diagnosticados de fibromialgia, no ha sido hasta los últimos años que empiezan a aparecer las primeras investigaciones que se han centrado en analizar si existe alteración específica en alguno de estos componentes.

Verdejo-García et al [44] analizaron el rendimiento de un grupo de pacientes con fibromialgia, comparándolo con un grupo control mediante dos instrumentos utilizados clásicamente para evaluar diferentes componentes de las funciones ejecutivas, el *Wisconsin Card Sorting Test* [45], que evalúa abstracción y flexibilidad cognitiva, y el *Iowa Gambling Task* [46], que evalúa la toma de decisiones emocionales. En los resultados de su estudio encontraron que el grupo de pacientes con fibromialgia presentaba un peor rendimiento en los dos instrumentos en comparación con el grupo control. Con resultados parecidos concluyó el estudio de Walteros et al [47], quienes hallaron que los pacientes con fibromialgia presentaban peor rendimiento en el *Iowa Gambling Task* y concluyeron que los pacientes con fibromialgia pueden presentar déficits específicos relacionados con el procesamiento de la información afectiva.

Posteriormente, Glass et al [48] realizaron un estudio para relacionar los correlatos neurales del funcionamiento ejecutivo entre un grupo de sujetos diagnosticados de fibromialgia, analizando el com-

ponente de inhibición mediante una tarea simple *go/no go* y comparándolo con un grupo control. Los resultados del estudio no hallaron diferencias significativas en el rendimiento de la tarea cognitiva (tiempo de reacción o precisión de la ejecución) entre el grupo de sujetos con fibromialgia y el grupo control. En cambio, en otro estudio, Correa et al [49] utilizaron el mismo instrumento para medir la respuesta de inhibición y la preparación temporal controlada (habilidad para anticipar y preparar eficientemente respuestas para los sucesos próximos) en un grupo de pacientes con fibromialgia comparado con un grupo control, y encontraron que el grupo de pacientes con fibromialgia presentaba un peor rendimiento en estas dos variables en comparación con el grupo control, concluyendo que se confirmaba la hipótesis de que el grupo de pacientes con fibromialgia presentaba un deterioro en la respuesta de inhibición.

Veldhuijzen et al [50] llevaron a cabo un estudio en el que compararon el rendimiento entre un grupo de pacientes con fibromialgia y un grupo control en dos pruebas de inhibición cognitiva como componentes de las funciones ejecutivas: el test de colores y palabras de Stroop [51,52] y el test de interferencia *Multi-Source* [53]. Los resultados del estudio no encontraron diferencias en el rendimiento en los componentes de inhibición entre los dos grupos.

Otra variable que se incluye dentro del constructo ‘funciones ejecutivas’ es la fluencia verbal, que implica un componente de actualización de la información, ya que requiere la monitorización continua del flujo de información y producción. En los pacientes con fibromialgia, los estudios se han centrado en evaluar la fluencia verbal fonológica, pero los resultados no siempre han sido coincidentes. Así, por ejemplo, investigaciones que han evaluado esta función, como Munguía-Izquierdo et al [17], Park et al [14] o Landro et al [37], identificaron un peor rendimiento en el grupo con fibromialgia respecto al grupo control utilizando el test *Controlled Word Association* [34], mientras que Suhr [20] no identificó diferencias entre los dos grupos utilizando el mismo test. Más recientemente, Leavitt y Katz [55] han corroborado la existencia de un déficit selectivo en la capacidad de fluencia verbal fonémica en el grupo de sujetos con fibromialgia, que no se explica únicamente por un mayor enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, sino que las mayores dificultades en la evocación de palabras parecen explicarse por un déficit en la etapa de acceso a las palabras.

En conclusión, respecto al análisis del rendimiento de las funciones cognitivas en las personas con

fibromialgia, existen aún hoy en día pocas publicaciones para poder aportar resultados totalmente concluyentes, pero, de los estudios de que se dispone, donde parece existir mayor consenso es en la existencia de un déficit en la fluencia verbal. Respecto a otros componentes analizados, como la inhibición o la flexibilidad cognitiva, los estudios han descrito resultados no coincidentes. Un factor que puede explicar esta falta de consistencia entre los diferentes estudios puede ser por las diferencias a la hora de controlar las variables que interfieren, como el dolor, la ansiedad o la depresión.

Velocidad de procesamiento de la información y fibromialgia

La velocidad de procesamiento de la información puede definirse como la suma de los tiempos en los que se percibe una información, se procesa, se prepara y ejecuta una respuesta. Refleja la cantidad de información que puede procesarse por unidad de tiempo [56]. Se han realizado pocos estudios que hayan analizado si las personas con fibromialgia presentan alteración en la velocidad de procesamiento, y los pocos estudios que se disponen no presentan resultados totalmente coincidentes entre ellos.

Lee et al [57] realizaron un estudio poblacional con una muestra amplia de varones con dolor crónico generalizado (no únicamente el diagnóstico de fibromialgia) y edades comprendidas entre 40 y 70 años, y encontraron una relación significativa entre la presencia de dolor y la velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo, Park et al [14] no habían encontrado diferencias entre el grupo de pacientes con fibromialgia y un grupo control utilizando el mismo test.

Leavitt y Katz [58] realizaron un estudio para evaluar si existía déficit en esta función en el grupo de personas diagnosticadas de fibromialgia en comparación con un grupo control. Para ello, se administraron diez tests que medían la de velocidad de procesamiento, y los pacientes fueron apareados con los controles por edad, años de educación, cociente intelectual estimado y depresión. Los resultados del estudio sólo encontraron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en dos de las medidas, concretamente en dos de las medidas del test de Stroop, concluyendo que en la fibromialgia no existe un déficit global en la velocidad de procesamiento de la información, sino que el déficit es selectivo y afecta únicamente a la velocidad en la denominación. Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio comentado anteriormente que realizaron Veldhuijzen et al [50], en el que utilizaron dos medidas de inhibición o resistencia a la

interferencia, el test de colores y palabras de Stroop y el test de interferencia *Multi-Source*, donde se concluyó que el grupo de pacientes con fibromialgia presentaba un tiempo de reacción mayor que los controles en estos tests.

Finalmente, Reyes del Paso et al [18] aportaron evidencias de un mayor enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información en el grupo de personas con fibromialgia en comparación con los controles con los resultados de su estudio, en el que administraron a los participantes el test de Uchida-Kraepelin [59], que implica una tarea de cálculo mental que requiere velocidad de ejecución y control atencional. El grupo de pacientes presentó un rendimiento significativamente más lento que el grupo control, y estos resultados no guardaron relación con la depresión, ansiedad, fatiga y trastornos del sueño, aunque sí con la intensidad del dolor.

A modo de conclusión, respecto a los hallazgos sobre si existe alteración en la velocidad de procesamiento en las personas diagnosticadas de fibromialgia, se dispone de pocos estudios que hayan analizado específicamente este aspecto, y en éstos, los resultados no son coincidentes entre ellos, de manera similar a lo descrito en apartados anteriores. Uno de los posibles motivos de la falta de consistencia entre los resultados de los diferentes estudios puede ser la baja especificidad de los instrumentos utilizados para medir este constructo, dado que en ocasiones se ha podido utilizar un test como medida de velocidad de procesamiento, pero que requiere, al mismo tiempo, memoria de trabajo o denominación verbal. Una de las hipótesis que parece tener más peso sería la afirmación de que en la fibromialgia no existe un déficit global en la velocidad de procesamiento de la información, sino un déficit selectivo que afecta específicamente a la velocidad en la denominación [58].

Relación entre dolor y funciones cognitivas

Como se ha comentado, el dolor es el síntoma principal que caracteriza a la fibromialgia. Esta enfermedad se diferencia significativamente del resto de patologías reumatólogicas por el hecho de que la presencia de dolor no se relaciona con un daño o inflamación del tejido, sino que parece relacionarse más con una disfunción del sistema nociceptivo, responsable de la detección de amenazas a través de la elaboración y modulación del dolor, la activación de los mecanismos de alerta y estrés, y las consiguientes respuestas fisiológicas adaptativas. Estudios recientes concluyen que en la fibromialgia exis-

te una hiperexcitabilidad y sensibilización del sistema nociceptivo, así como una disminución en la actividad de las respuestas inhibitorias que el sistema utiliza para la modulación y el control del dolor [60].

La gran mayoría de los estudios coincide en encontrar una relación positiva entre el dolor crónico presente en diferentes patologías y la presencia de disfunción cognitiva. En estos estudios, las áreas cognitivas que principalmente se han relacionado con la presencia de dolor han sido la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas [16].

Adentrándonos específicamente dentro de la cañística de la fibromialgia, se han publicado varias investigaciones que han analizado la relación entre el funcionamiento cognitivo y varios de los síntomas que se presentan de manera concomitante en esta enfermedad, como pueden ser el dolor, la fatiga o los trastornos del sueño, pero con resultados no coincidentes en todos ellos. En lo que coinciden la mayoría de las investigaciones es en encontrar una relación entre el grado de dolor y el rendimiento cognitivo, pudiéndose afirmar que el dolor interfiere negativamente con el rendimiento cognitivo, mientras que no se ha podido establecer esta relación con los trastornos del sueño o la fatiga [7,12, 14,17,18,44].

Relación entre variables psicológicas y funciones cognitivas

Diversos autores han aportado evidencias de que la población con fibromialgia presenta una prevalencia más elevada de trastornos psiquiátricos que la población general, y que los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad resultan ser los más frecuentes [60-63]. Además, también parece ser superior a la población general la presencia de trastornos de la personalidad en este sector poblacional, de los cuales el trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, el trastorno por evitación y el trastorno pasivo-evitativo son los más frecuentes [64,65].

Diversos estudios han analizado la relación entre la presencia de estos factores psicológicos con la disfunción cognitiva, y la han relacionado principalmente con la presencia de depresión o ansiedad. La mayoría de los estudios no ha encontrado relaciones significativas entre estas variables, ya que cuando se controlaban las variables psicológicas, continuaba presente la afectación cognitiva [7,14,18, 44,66], si bien otros autores sí han hallado relación, como Suhr [20], quien concluyó en su estudio que la depresión explicaba el déficit cognitivo observado en los pacientes, o Munguía-Izquierdo et al [17]

y Grace et al [12], quienes concluyeron en sus estudios que la ansiedad explicaba una parte importante de la varianza de los tests cognitivos y que ésta interfiere en el rendimiento de los pacientes, pero únicamente en los tests que valoran tareas cognitivas más complejas que requieren un período de mantenimiento de la atención más elevado. También Walteros et al [47] hallaron una relación positiva entre depresión y el rendimiento en el *Iowa Gambling Task*, de manera que, a mayor presencia de depresión, peor rendimiento en las fases de aprendizaje y en el rendimiento global del test, concluyendo que los pacientes con fibromialgia pueden presentar déficits específicos relacionados con el procesamiento de información afectiva.

Relación entre actividad física y funciones cognitivas

En los últimos años se han publicado varios estudios que analizan la relación entre actividad física y fibromialgia, en los que se señala que existe una relación entre ambas variables, y se concluye que los pacientes con fibromialgia son significativamente menos activos que los controles sanos sedentarios [67-72]. Ello ha llevado al desarrollo de programas de intervención en esta población que incluyen la realización de actividad física para conseguir mejoras en diferentes aspectos relacionados con la enfermedad, como la reducción del dolor o la mejora de la calidad de vida.

Por lo que concierne a la relación entre la realización de actividad física y funcionamiento cognitivo, son muy escasos los estudios que lo han analizado, si bien ya empiezan a aparecer algunos. Así, Cherry et al [22,73] llevaron a cabo unas investigaciones en las que analizaron la relación de los déficits cognitivos con la realización de actividad física en el grupo de personas con fibromialgia. Encontraron relaciones positivas entre estas variables y concluyeron que un mejor rendimiento en las capacidades físicas de los pacientes con fibromialgia se correlaciona con un mejor funcionamiento cognitivo. Asimismo, Etienne et al [74], en un estudio piloto con pacientes diagnosticados de fibromialgia en el que se comparaban los beneficios de la participación en un programa de actividad física con el rendimiento en diferentes medidas psicológicas, cognitivas y otros síntomas propios de la enfermedad, encontraron una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo experimental en el grado de fatiga, depresión, déficits cognitivos subjetivos y recuerdo diferido, en el sentido de que el grupo de pacientes se beneficiaba de la realización de actividad física, al mejorar su rendimiento en estas variables.

Conclusiones

El dolor crónico generalizado constituye el síntoma principal de la fibromialgia, pero los pacientes experimentan, de manera muy frecuente, un amplio abanico de otros síntomas, como fatiga, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, rigidez matutina, cefaleas, síndrome del colon irritable o disfunción cognitiva, entre los más prevalentes [2].

Los problemas cognitivos han sido una queja muy frecuente manifestada por las propias personas diagnosticadas de fibromialgia, quienes han expresado la repercusión negativa que estos síntomas tienen en su funcionamiento habitual. Se ha utilizado el término 'fibrofog' para referirse al amplio espectro de quejas cognitivas que refieren estos pacientes, y que incluyen problemas de memoria, de atención y concentración, y confusión mental [8,64, 75]. Aunque estas manifestaciones son frecuentes entre los propios pacientes, las investigaciones sobre estos síntomas han sido escasas y, con frecuencia, con muestras pequeñas y estudios poco sistematizados, aunque parece ser que en los últimos años ha aumentado el interés para investigar estos aspectos [7,19,76].

Las diferentes investigaciones que han registrado el grado de repercusión de la disfunción cognitiva en la calidad de vida de las personas con fibromialgia coinciden en señalar este aspecto como claramente relevante, calificando los problemas de memoria y atención con gran impacto en la funcionalidad de los pacientes, después de los problemas derivados del dolor, la rigidez matutina, los trastornos del sueño y la fatiga [5,10,11].

En el año 2009, Glass publicó una revisión sobre el rendimiento cognitivo en la fibromialgia, donde confirmaba que las personas con fibromialgia presentan disfunción cognitiva y encontraba principalmente afectados los dominios de la atención, la memoria episódica y la memoria de trabajo, especificando, además, que este grupo poblacional parece ser particularmente vulnerable a una mayor afectación en su rendimiento cognitivo cuando tiene que realizar tareas que impliquen distracción o competir con otras fuentes de información. A pesar de estas conclusiones, la autora también destacó el hecho de que no existe total consenso entre los hallazgos de los diferentes estudios, encontrándose evidencias de mayor robustez entre los diferentes estudios para la disfunción localizada en la memoria de trabajo y para las tareas atencionales de mayor complejidad, pero menor robustez para las afirmaciones sobre la disfunción cognitiva en el resto de dominios cognitivos estudiados [7].

En general, la mayoría de estudios apoya la asunción de que el déficit primario en las funciones cognitivas en la fibromialgia se localiza en la memoria de trabajo, por lo que estos pacientes fracasan en las tareas que requieren un almacenamiento temporal y manipulación de la información. Por ello, se han descrito déficits en las habilidades relacionadas con las capacidades atencionales más complejas, es decir, con el control ejecutivo de la atención, según el modelo de Posner de redes atencionales [24,32, 33]. Asimismo, gran parte de los estudios concluye que no existe déficit en las habilidades atencionales más básicas, como el *arousal*, la atención focalizada, la atención sostenida o la atención selectiva [7, 12,18,32]. En relación con el déficit atencional en estos pacientes, varios estudios coinciden en señalar que estos déficits son más marcados en aquellas tareas que implican una distracción al competir por una fuente de información, concluyendo que los pacientes con fibromialgia parecen ser especialmente sensibles a la distracción, al presentar dificultades para poder gestionar los elementos que se encuentran en su memoria de trabajo cuando deben competir con otros estímulos [30].

Aparte del déficit localizado en la memoria de trabajo, diferentes investigaciones también han aportado evidencias de alteraciones en otros de los componentes de la memoria, como la memoria a corto y largo plazo, aunque con resultados no coincidentes entre los estudios. Con los resultados notificados hasta la actualidad, queda la duda de si los déficits localizados en algunos trabajos en la memoria a corto y largo plazo podrían explicarse mejor por un déficit primario en las capacidades atencionales, más que por unos déficits primarios en la memoria. Así lo explicó en sus conclusiones el grupo de Grace [12] al justificar el rendimiento deficitario en algunos, pero no en todos los tests de memoria a largo plazo, donde las dificultades se localizaban únicamente en los tests que requerían el recuerdo de la información que se había presentado una única vez, mientras que en los tests de aprendizaje seriado que implican la presentación repetida varias veces de los estímulos, no se observaron rendimientos deficitarios. Otros estudios sobre memoria también han identificado déficits específicos en la memoria visual por encima de la memoria verbal en el grupo con fibromialgia, localizando alteraciones ya en la fase de codificación del material a memorizar, como en el recuerdo a largo plazo, mientras que el rendimiento en la memoria verbal no apareció alterado. Estos hallazgos permiten plantear la hipótesis de que pueda existir un déficit *per se* en la memoria visuoespacial en la fibromialgia [39,40].

Algunos estudios han analizado el rendimiento de los pacientes con fibromialgia en las funciones ejecutivas, si bien han sido escasos. De los estudios analizados, los resultados informan de la presencia de déficit en los componentes de inhibición y en la preparación temporal de la acción [49], en la toma de decisiones [44,47] y en la resistencia a la interferencia [50], aunque también se han publicado otros estudios que no han identificado rendimiento deficitario en el componente de inhibición [48] en el grupo de fibromialgia. Donde parece existir mayor consenso es en la existencia de un déficit en la fluencia verbal [56].

En cuanto a la velocidad de procesamiento de la información en el grupo de personas diagnosticadas de fibromialgia, éste ha sido un aspecto muy poco estudiado en este grupo y sobre el que tampoco existe total consenso, ya que una parte de las investigaciones concluye que en la fibromialgia existe un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información [18,50], mientras que otra afirma que si existe es de manera específica en alguna de las capacidades, como, por ejemplo, en la velocidad para la denominación verbal [56,58], y otros estudios no han identificado déficit en esta función [14].

Un aspecto muy importante que hay que tener en cuenta es el hecho de que muchos de los síntomas que se presentan de manera comórbida a la enfermedad, como la depresión, ansiedad, fatiga, trastornos del sueño o el dolor, pueden tener un impacto negativo en los síntomas cognitivos y enmascarar los resultados. La mayoría de los estudios actuales contempla la posible influencia de estos factores sobre el rendimiento cognitivo, por lo que controla el peso de estas variables en sus análisis. Si bien los resultados de las investigaciones no han sido siempre coincidentes en los resultados de estos análisis, mayoritariamente sí que existe acuerdo en la afirmación de que el dolor guarda una relación directa con el alcance de los déficits cognitivos. Esto se ha identificado en estudios con diferentes enfermedades que cursan con dolor crónico [25], pero también específicamente con la fibromialgia [7,12,14,17, 18,44]. No ocurre lo mismo con el resto de variables analizadas, ya que algunos autores aportan evidencias de que la depresión, la ansiedad o la fatiga pueden contribuir a explicar la disfunción cognitiva observada en los pacientes con fibromialgia [12,17, 20], aunque la mayoría de los estudios concluye que estas variables no explican la disfunción cognitiva observada en el grupo de personas diagnosticadas de fibromialgia [7,14,18,44,63].

Finalmente, los estudios más recientes están analizando el papel que tiene el nivel de actividad física

que realizan los pacientes a la hora de explicar su rendimiento cognitivo, ya que estudios preliminares parecen señalar que puede encontrarse una relación positiva entre estas variables [22,73,74].

Por ello, el estudio de las alteraciones cognitivas en las personas con fibromialgia plantea muchos interrogantes hoy día, y por eso la gran mayoría de las investigaciones concluye que es necesario aumentar los estudios sobre estos temas. Pero, añadiendo a la necesidad de aumentar el número de estudios sobre las funciones cognitivas en la fibromialgia, se encuentra la necesidad de que estos estudios se realicen utilizando protocolos bien sistematizados y controlados, asumiendo unos modelos teóricos conocidos, con muestras grandes, controlando todas las posibles variables de confusión y utilizando instrumentos de evaluación fiables y válidos.

Bibliografía

- Woolf CJ. American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med 2004; 140: 441-51.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum 1990; 33: 160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010; 62: 600-10.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1040-45.
- Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. Patient Educ Couns 2008; 73: 114-20.
- Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. J Clin Rheumatol 2004; 10: 53-8.
- Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. Rheum Dis Clin North Am 2009; 35: 299-311.
- Williams DA, Clauw DJ, Glass JM. Perceived cognitive dysfunction in fibromyalgia syndrome. J Musculoskelet Pain 2011; 19: 66.
- Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. Psychosomatic 2000; 41: 104-13.
- Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Kron M, Gottfries CG. A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the FibroFatigue scale). J Psychosom Res 2002; 52: 501-9.
- Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskelet Disord 2007; 8: 27.
- Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. J Clin Exp Neuropsychol 1999; 21: 477-87.
- Hertzog C, Park DC, Morrell R, Martin M. Ask and ye shall receive: behavioural specificity in the accuracy of subjective memory complaints. Appl Cognit Psychol 2000; 14: 257.

14. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2125-33.
15. Glass JM, Park DC, Minear M, Crofford LJ. Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *J Psychosom Res* 2005; 58: 263-9.
16. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 385-404.
17. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A, Moliner-Urdiales D, Reverter-Masía J. Neuropsicología de los pacientes con síndrome de fibromialgia: relación con dolor y ansiedad. *Psicothema* 2008; 20: 427-31.
18. Reyes Del Paso GA, Pulgar A, Duschek S, Garrido S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *Eur J Pain* 2012; 16: 421-9.
19. Prados G, Miro E. Fibromialgia y sueño: una revisión. *Rev Neurol* 2012; 54: 227-40.
20. Suhr JA. Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res* 2003; 55: 321-9.
21. Shuster J, McCormack J, Pillai Riddell R, Toplak ME. Understanding the psychosocial profile of women with fibromyalgia syndrome. *Pain Res Manag* 2009; 14: 239-45.
22. Cherry BJ, Zettel-Watson L, Chang JC, Shimizu R, Rutledge DN, Jones CJ. Positive associations between physical and cognitive performance measures in fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 62-71.
23. Sephton SE, Studts JL, Hoover K, Weissbecker I, Lynch G, Ho I, et al. Biological and psychological factors associated with memory function in fibromyalgia syndrome. *Health Psychol* 2003; 22: 592-7.
24. Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci* 1994; 17: 75-9.
25. Harker KT, Klein RM, Dick B, Verrier MJ, Rashiq S. Exploring attentional disruption in fibromyalgia using the attentional blink. *Psychol Health* 2011; 26: 915-29.
26. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 385-404.
27. Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol Bull* 1999; 125: 356-66.
28. Legrain V, Damme SV, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain* 2009; 144: 230-2.
29. Kahneman D. Attention and effort. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1973.
30. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashiq S. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain* 2008; 139: 610-6.
31. Robertson LH, Ward A, Ridgeway V, Nimmo-Smith I. Test of everyday attention. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test; 1994.
32. Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, Buela-Casal G. Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychol Health* 2011; 26: 765-80.
33. Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol* 2007; 58: 1-23.
34. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: a proposed system and its control processes. In Spence KW, Spence JT, eds. *The psychology of learning and motivation*. Vol. 2. New York: Academic Press; 1968. p. 89-195.
35. Baddeley AD. Working memory. New York: Oxford University Press; 1986.
36. Awh E, Vogel E, Oh S. Interactions between attention and working memory. *Neuroscience* 2006; 139: 201-8.
37. Landro NI, Stiles TC, Sletvold H. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *J Psychosom Res* 1997; 42: 297-306.
38. Kim SH, Kim SH, Kim SK, Nam EJ, Han SW, Lee SJ. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1135-42.
39. Roldán-Tapia L, Cánovas-López R, Cimadevilla J, Valverde M. Déficits mnésicos y perceptivos en la fibromialgia y la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2007; 3: 101-9.
40. Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2006; 33: 127-32.
41. Leavitt F, Katz RS. Normalizing memory recall in fibromyalgia with rehearsals: a distraction-counteracting effect. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 740-4.
42. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol* 2008; 18: R110-4.
43. Lezak M. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1995; 2004.
44. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Calandre EP, Delgado-Rodríguez A, Bechara A. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24: 113-22.
45. Grant D, Berg E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a weight-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 1948; 38: 404-11.
46. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50: 7-15.
47. Walteros C, Sánchez-Navarro JP, Muñoz MA, Martínez-Selva JM, Chialvo D, Montoya P. Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2011; 70: 294-301.
48. Glass JM, Williams DA, Fernández-Sánchez ML, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: Different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain* 2011; 12: 1219-29.
49. Correa A, Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Lupiáñez J. Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain Cogn* 2011; 75: 211-6.
50. Veldhuijen DS, Sondaal SF, Oosterman JM. Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *J Pain* 2012; 13: 507-15.
51. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
52. Golden C. *Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses*. Chicago, IL: Skoelting; 1978.
53. Bush G, Shin LM, Holmes J, Rosen BR, Vogt BA. The Multi-Source interference task: validation study with fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 60-70.
54. Spreen O, Strauss E, eds. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 2 ed. New York: Oxford University Press; 1998.
55. Leavitt F, Katz RS. Lexical memory deficit in fibromyalgia syndrome. *J Musculoskelet Pain* 2012; 20: 82-6.
56. Ríos-Lago M, Periáñez JA. Attention and speed of information processing. In Koob G, Thompson RF, Le Moal M, eds. *Encyclopedia of behavioral neuroscience*. Boston: Elsevier; 2010. p. 109-17.
57. Lee DM, Pendleton N, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, et al; EMAS Study Group. Chronic widespread pain is associated with slower cognitive processing speed in middle-aged and older European men. *Pain* 2010; 151: 30-6.
58. Leavitt F, Katz RS. Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 214-8.
59. Uchida Y. *A manual of the Uchida-Kraepelin psychodiagnostic test*. Tokio: Psychotechnological Institute; 1951.
60. Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Collado D. Consideraciones acerca de las alteraciones de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006; 2: 251-60.
61. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999; 40: 57-63.
62. Uguz F, Cicek E, Salli A, Karahan AY, Albayrak I, Kaya N,

- et al. Axis I and axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatr* 2010; 32: 105-7.
63. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65: 528-33.
 64. Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007; 78: 88-95.
 65. Rose S, Cottencin O, Chouraki V, Wattier JM, Houvenagel E, Vallet B, et al. Study on personality and psychiatric disorder in fibromyalgia. *Presse Med* 2009; 38: 695-700.
 66. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl 2): S20-4.
 67. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 905-12.
 68. Kaleth AS, Saha CK, Jensen MP, Slaven JE, Ang DC. Moderate-vigorous physical activity improves long-term clinical outcomes without worsening pain in fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; Feb 11. [Epub ahead of print].
 69. Sañudo B, Carrasco L, De Hoyos M, McVeigh JG. Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: a 3-yr longitudinal study. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91: 561-9.
 70. Wilson B, Spencer H, Kortbein P. Exercise recommendations in patients with new diagnosed fibromyalgia. *PM&R* 2012; 4: 252-5.
 71. Ellingson LD, Shields MR, Stegner AJ, Cook DB. Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. *J Pain* 2012; 13: 195-206.
 72. Kelley GA, Kelley KS. Exercise improves global well-being in adults with fibromyalgia: confirmation of previous meta-analytic results using a recently developed and novel varying coefficient model. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl 69): S60-2.
 73. Cherry BJ, Weiss J, Barakat BK, Rutledge DN, Jones CJ. Physical performance as a predictor of attention and processing speed in fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 2066-73.
 74. Etnier JL, Karper WB, Gapin JI, Barella LA, Chang YK, Murphy KJ. Exercise, fibromyalgia, and fibrofog: a pilot study. *J Phys Act Health* 2009; 6: 239-46.
 75. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 53-8.
 76. Leza JC. Fibromialgia: un reto también para la neurociencia. *Rev Neurol* 2003; 36: 1165-75.
 77. Can SS, Gencay-Can A, Gunendi Z. Validity and reliability of the clock drawing test as a screening tool for cognitive impairment in patients with fibromyalgia. *Compr Psychiatry* 2012; 53: 81-6.
 78. González JL, Mercado F, Barjola P, Carretero I, López-López A, Bullones MA, et al. Generalized hypervigilance in fibromyalgia patients: an experimental analysis with the emotional Stroop paradigm. *J Psychosom Res* 2010; 69: 279-87.
 79. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008; 131: 3222-31.
 80. Rodríguez-Andreu J, Ibáñez-Bosch R, Portero-Vázquez A, Masramón X, Rejas J, Gálvez R. Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the Mini-Mental State Examination. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 162.
 81. De Melo LF, Da-Silva SL. Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 181-8.

Cognitive dysfunction in fibromyalgia

Introduction. People with a fibromyalgia diagnosis complain of having very poor cognitive functioning. In recent years, there has been an increasing interest to investigate which cognitive impairment is present in this disease.

Aim. To review the published research on fibromyalgia and cognitive dysfunction.

Development. A literature search was performed with a time interval from 1995 to 2012. Search terms included the keywords 'fibromyalgia' and 'cognition', 'attention', 'memory', 'language', 'perception', 'executive functions' and 'dis-executive syndrome'. 64 records were selected after applying inclusion criteria.

Conclusions. Studies that have examined cognitive function in people diagnosed with fibromyalgia have been few and mostly with small samples. Deficits have been identified mainly in working memory and complex attentional functions, where the distraction factor has an important significance. Impairment has also been identified in long-term memory and executive functions. There is consensus among the studies in which the degree of pain is directly related to the level of cognitive dysfunction, while no full consensus to explain the influence of depression and anxiety on cognitive functioning in these patients.

Key words. Attention. Cognitive functions. Discognition. Executive functions. Fibrofog. Fibromyalgia. Memory. Metamemory.

ARTÍCULO 2



Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction?

Olga Gelonch , Maite Garolera , Joan Valls^d, Lluís Rosselló^e and Josep Pifarré ^{d,f,g}

^aDepartment of Medicine, Universitat de Lleida, Lleida, Spain; ^bConsorci Sanitari de Terrassa, Clinical Research Group for Brain, Cognition and Behavior, Terrassa, Spain; ^cNeuropsychology Unit, Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain; ^dInstitute for Biomedical Research in Lleida Dr. Pifarré Foundation, IRBLLEDA, Universitat de Lleida, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, Spain; ^eReumatology Section, Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Unit, GSS-Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, Spain; ^fDepartment of Psychiatry, GSS-Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, Spain; ^gDepartment of Mental Health, Sant Joan De Déu Terres de Lleida, Lleida, Spain

ABSTRACT

Introduction: Cognitive complaints are common in fibromyalgia, but it is unclear whether they represent an objective cognitive dysfunction or whether they could be explained by depressive symptoms. Here, we aim to elucidate the frequency of subjective cognitive complaints in a sample of women with fibromyalgia, in addition to analyzing associations between these subjective complaints and objective measures linked to the attention and executive cognitive domains. Finally, we aim to investigate the ability of demographic, clinical, and psychological variables to explain the subjective complaints observed. **Method:** One hundred and five women aged 30–55 years diagnosed with fibromyalgia completed a neuropsychological assessment, which included measures of attention and executive functions. They also completed self-report inventories of subjective cognitive complaints, depression, anxiety, intensity of pain, sleep quality, everyday physical functioning, and quality of life. **Results:** Eighty-four percent of the patients reported subjective cognitive complaints. Depression scores, everyday physical functioning, and working memory performance were most strongly associated with subjective cognitive complaints. These three variables were significant predictors for subjective cognitive complaints with a final model explaining 32% of the variance. **Conclusions:** Cognitive complaints are very frequent in patients with fibromyalgia, and these are related to functional and cognitive impairment as well as to depressive symptoms.

ARTICLE HISTORY

Received 11 June 2016
Accepted 21 February 2017

KEYWORDS

Cognitive complaints;
depression; fibromyalgia;
neuropsychology; working
memory

Fibromyalgia is a complex chronic pain disorder that causes widespread pain and tenderness, in addition to fatigue, restless sleep, stiffness, and mood disturbances. The global prevalence is 2.7%; it is more frequent in women, with a female-to-male ratio of 3:1 (Queiroz, 2013). Research has evidenced that this disease significantly reduces quality of life in these patients compared to healthy people and patients with other rheumatic diseases; it also tends to severely affect patients' functional status (Wolfe et al., 2010). Additionally, patients with fibromyalgia frequently complain of memory problems and concentration impairment, which cause difficulties in social situations and with everyday functioning (Bennett, Jones, Turk, Russell, & Matallana, 2007; Leavitt, Katz, Mills, & Heard, 2002; Tesio et al., 2015). Along these lines, it has been reported that patients may report feeling more functionally incapacitated by cognitive impairment than by pain (Bar-On Kalfon, Gal,

Shorer, & Ablin, 2016; Kravitz & Katz, 2015; Leavitt et al., 2002). However, despite the high frequency of subjective cognitive complaints, this problem has been little studied in this population, with most of the research done having focused on objective measures of cognitive performance. Clinicians and researchers have highlighted the need for more research into the cognitive dysfunction experienced by patients given that self-reporting of cognitive function has been recognized as an important domain in fibromyalgia. The latest criteria for diagnosing fibromyalgia have also incorporated subjectively reported cognitive dysfunction as a diagnostic criterion (McGuire, 2013; Mease et al., 2009; Wolfe et al., 2011; Wolfe et al., 2010).

Subjective cognitive complaints have been widely investigated in recent years in other clinical population groups and also in nonclinical samples. Research has shown that subjective cognitive complaints are

associated with reduced quality of life, poorer daily-life functioning, and negative well-being in community-dwelling older adults (Zuniga, Mackenzie, Kramer, & McAuley, 2015). Even so, the exact extent of these problems is not yet very well understood. The underlying hypothesis is that they are informative of the cognitive status of individuals, although the research done to date has identified inconsistent empirical evidence about the link between subjective cognitive complaints and performance in neuropsychological tests. Studies carried out with healthy elderly people, patients with epilepsy, patients with human immunodeficiency virus, and patients with affective disorders have not found any relationship between cognitive complaints and objective performance in tests of long-term memory (Chin, Oh, Seo, & Na, 2014; Liik, Vahter, Gross-Paju, & Haldre, 2009; Svendsen, Kessing, Munkholm, Vinberg, & Miskowiak, 2012). Otherwise, several researchers have highlighted that subjective memory complaints may be linked to the impairment of other cognitive domains besides memory, such as attentional and executive functions (Stenfors, Marklund, Magnusson Hanson, Theorell, & Nilsson, 2013). Accordingly, attentional or executive impairment could affect memory abilities and subsequently be perceived by patients as "memory problems" (Randolph, Arnett, & Higginson, 2001). Along the same lines, studies performed with healthy adults, healthy elderly, and menopausal women have identified positive associations between cognitive complaints and certain components of executive functions such as working memory, in addition to the known association with depressive symptoms (Pedrero-Pérez & Ruiz-Sánchez de León, 2013; Stenfors et al., 2013; Weber, Mapstone, Staskiewicz, & Maki, 2012).

In previous studies involving patients suffering from chronic pain, cognitive complaints have been linked to pain intensity, pain catastrophizing, and depression (Kreitler & Niv, 2007; McCracken & Iverson, 2001; Roth, Geisser, Theisen-Goodvich, & Dixon, 2005). However, few studies have specifically investigated the relationship between cognitive complaints and neuropsychological performance in fibromyalgia patients, and those that have sought to do this have so far produced inconsistent results. Glass, Park, Minear, and Crofford (2005) reported a significant correlation between perceived capacity and actual memory performance in fibromyalgia patients, whereas Grace, Nielson, Hopkins, and Berg (2010) found that subjective beliefs about memory did not correspond with objective performance based on memory tests. Finally, Landrø et al. (2013) concluded that—in their sample of chronic pain patients—subjective memory complaints were not

related to memory performance but rather to basic aspects of executive functions. In clinical practice, subjective cognitive complaints reported by fibromyalgia patients are frequently attributed to depressive symptoms, which are very frequent in this population (Comeche, Pardo, Rodríguez, Díaz, & Vallejo, 2012; Crofford, 2015; Walitt, Nahin, Katz, Bergman, & Wolfe, 2015).

There is a need to further investigate and understand the meaning of cognitive complaints in patients with fibromyalgia and to discover how best to address these complaints in clinical practice. This study set the following aims: (a) to elucidate the frequency of subjective cognitive complaints in a sample of women with fibromyalgia; (b) to analyze associations between subjective complaints and objective measures linked to the attention and executive cognitive domains; and (c) to investigate the ability of demographic, clinical, and psychological variables to explain the subjective complaints observed. Considering the data available, we hypothesize that cognitive complaints in these subjects should show a high frequency and that they would tend to be related to executive and functional dysfunction as well as to depressive symptoms.

Method

The study was approved by the hospital's institutional ethics committee (Hospital Universitari Arnau de Vilanova—CEIC 1068), and the research was carried out in accordance with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from each participant prior to their participation in the study.

Participants

Our sample population consisted of 105 female patients from the Fibromyalgia Unit of the Hospital Santa María, Lleida, Spain. Recruitment was performed between August 2012 and March 2014. The inclusion criteria were as follows: (a) women aged 30–55 years; (b) to have been diagnosed with fibromyalgia by a rheumatologist specialized in this pathology and according to the 1990 American College of Rheumatology (ACR) diagnosis criteria (Wolfe et al., 1990). The exclusion criteria were (a) a history of any neurological disorder or head trauma; (b) a history of diagnosed psychotic spectrum; (c) a history of nutritional or metabolic diseases associated with cognitive dysfunction; (d) a history of dependence on psychoactive substances; (e) evidence of a low estimated IQ, with a standard score of below 85 in the Vocabulary subtest of the

Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition (Wechsler, 1999); (f) ongoing treatment with neuroleptic drugs; and/or (g) a diagnosis of any other chronic autoimmune rheumatic diseases.

Instruments

Assessment of the subjective cognitive complaints

The subjective cognitive complaints were assessed using the MFE30 questionnaire (Lozoya-Delgado, Ruiz-Sánchez De León, & Pedrero-Pérez, 2012), a Spanish version of the Memory Failures of Everyday (MFE; Sunderland, Harris, & Baddeley, 1983). This instrument consists of a list of 30 everyday complaints, which include problems relating to memory, attention, recalling words, and planning speech as well as to problems with executive functions. Previous studies have confirmed the unidimensionality of the scale and also concluded that it evaluates the construct “cognitive complaints” and not just “memory complaints” (García-Martínez & Sánchez Cánovas, 1994; Lozoya-Delgado et al., 2012; Sunderland et al., 1983; Sunderland, Harris, & Gleave, 1984). The MFE30 score is obtained from the sum of all the different items and ranges from 0 to 120. Scores of 0–7, 8–35, 36–50, and over 50 indicate: optimal performance, normal performance, mild impairment, and moderate impairment, respectively (Lozoya-Delgado et al., 2012).

Cognitive assessment

Given our interest in specifically studying possible associations between subjective complaints and components of executive and attentional skills, we selected

a battery of neuropsychological tests measuring the following domains: short-term memory, phonemic fluency, cognitive processing, cognitive flexibility, selective attention, processing speed, set-shifting, and working memory. In addition, we also made an estimate of premorbid intelligence. Fourteen indices of cognitive functioning were chosen from the tests selected (Table 1).

Digit Span Forward (Wechsler, 1999). This measure was used to assess short-term verbal memory. It involved the immediate recall of increasingly longer strings of digits, which were read aloud to the subjects. Scoring was based on the longest span of digits that the patient could correctly repeat in the exact order in which they had been originally presented.

PMR test (Artiola, Hermosillo, Heaton, & Pardee, 1999). This is a phonemic verbal fluency test that measures the spontaneous production of a series of words beginning with a P, M, and R generated within a period of 60 s.

Stroop test (Golden, 2001). This instrument uses word cards with 100 color words (red, blue, and green) printed in black ink, color cards with 100 Xs printed in blue, red, or green ink, and color-word cards with 100 names of colors printed in incongruent colors. The Word Card test provides a measure of automatic processing speed, the Color Card test measures controlled processing speed, and the Color-Word Card test examines cognitive flexibility.

Table 1. Means and standard deviations for the neuropsychological testing and percentage of subjects performing below 1.5 standard deviations from the normative mean.

Cognitive domain	Neuropsychological test	M (SD)	<1.5 SD (%)
Short-term verbal memory	Digit Span	7.35 (2.69)	26.7
Phonemic verbal fluency	PMR-Letter P	8.41 (2.38)	14.3
	PMR-Letter M	8.59 (2.47)	11.4
	PMR-Letter R	8.14 (2.47)	13.3
Cognitive processing	Stroop, Word Card	8.07 (3.12)	29.5
	Stroop, Color Card	7.73 (2.69)	23.8
Cognitive flexibility	Stroop Color-Word Card	7.74 (2.53)	11.4
Selective attention	D2-TR	11.01 (2.56)	2.9
	D2-tot	11.19 (2.56)	2.9
	D2-con	11.71 (2.43)	1.0
Working memory	2-back, total correct	13.97 (3.64)	n.a. ^a
	3-back, total correct	11.31 (4.03)	n.a. ^a
Processing speed	TMT-A	8.15 (2.73)	12.7
Set-shifting	TMT-B	7.67 (2.79)	21.6
Premorbid intellectual functioning	Vocabulary WAIS-III	10.14 (1.88)	0.0

Note. SD = standard deviation; PMR = PMR Test; D2-TR = D2 Test of Attention, overall answer; D2-tot = D2 total test effectiveness; D2-con = concentration index; TMT = Trail Making Test; n.a. = not available.

^aThere are no normative data for these tasks.

D2 Test of Attention (Brickenkamp & Zillmer, 2004).

This is a test of selective attention that includes 14 lines with the letters “d” and “p” accompanied by a different number of strokes. Participants are requested to cross out successive “d’s” accompanied by two strokes on each line as quickly as possible within a period of 20 s.

N-back paradigm (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005). This task, which assesses working memory, was performed by computer. Subjects are required to monitor a continuous sequence of digits and to respond whenever the stimulus presented is the same as the one presented in n previous trials, where n is 2 (2-back condition) and 3 (3-back condition). Total scores ranged from 0 to 18, with higher scores indicating better performance.

Trail Making Test (TMT; Reitan, 1992). This is a set of visual searches and sequencing task where subjects are asked to connect consecutive numbers (TMT-A) or alternate between consecutive numbers and letters (TMT-B). TMT-A is regarded as a measure of processing speed, while TMT-B is a measure of set-shifting.

Weschler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) Vocabulary subtest (Wechsler, 1999). We used the Vocabulary subtest of the Weschler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) as a measure of premorbid intelligence. The participants provide definitions of different words, which are presented in order of increasing difficulty.

Assessment of emotional symptoms

We administered the Spanish version of the Beck Depression Inventory (BDI-II; Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996) to quantify the severity of depressive symptoms. A total score of 13 or less is considered to show a lack of depression, 14–19 indicates mild depression, 20–28 indicates moderate depression, and 29 or more indicates severe depression. For the purposes of this study, scores above 13 in the BDI-II were considered as a cutoff point for significant depressive symptomatology.

The Spanish version of the State–Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 2008) was used to evaluate the intensity of anxiety. Total scores range from 20 to 80 for each subscale, with higher scores indicating greater levels of anxiety. We chose the 75th percentile to normative data as our cutoff for clinically significant levels of anxiety; this corresponded to a score of 31 for STAI-

State (STAI-S) and of 32 for STAI-Trait (STAI-T; Seisdedos, 1982).

Assessments of quality of life, physical impairment, sleep quality, and pain intensity

We chose the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) adapted for the Spanish population (Rivera & González, 2004) to assess the quality of life of the participants. This instrument is composed of 10 items, and the scores for each item are standardized on a scale ranging from 0 to 10, with higher scores indicating a greater impact on the quality of life of the participants. The FIQ score (FIQ-total) ranges from 0 to 100. Scores from 0 to 39 represented a mild effect, 39 to 59 a moderate effect, and 59 to 100 a severe effect (Bennett, Bushmakin, Cappelleri, Zlateva, & Sadosky, 2009).

The Fibromyalgia Impact Questionnaire–Physical Impairment (FIQ-PI) is a subscale of the FIQ that contains 10 questions about the patient’s ability to perform different types of everyday physical activity. The FIQ-PI score is obtained from the average of 10 questions from the first item of the FIQ, multiplied by 3.33 to obtain a score of between 0 and 9.99. Higher scores indicate a greater degree of physical impairment. The reliability and validity of the FIQ-PI subscale has been well established (Bennett, 2005; Mannerkorpi, Ahlmén, & Ekdahl, 2002; Mannerkorpi, Nyberg, Ahlmén, & Ekdahl, 2000), and several studies have included this measure, in addition to the FIQ-total score, as a measure of functionality (Ang, Kesavulu, Lydon, Lane, & Bigatti, 2007; Jensen, Hilligoss, & Slaven, 2014; Kaled, Saha, Jensen, Slaven, & Ang, 2014; Kaled, Slaven, & Ang, 2014).

Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire (PSQI), adapted for Spain (Royuela & Macías, 1997). The scores range from 0 to 21, with higher scores indicating worse quality of sleep.

Finally, we measured pain intensity using a Visual Analog Scale (VAS). The participants were asked to rate their current pain intensity on a visual scale ranging from 0 (no pain at all) to 10 (the worst pain imaginable) by circling the number that defined the intensity of the pain that they experienced.

Procedure

The protocol was administered by a clinical neuropsychologist in two sessions that took place one week apart. Each session had a duration of approximately 45 min. The first session consisted of a semistructured interview to collect health and sociodemographic

information. The participants were then given instructions on how to complete the clinical questionnaires; they were instructed to complete them at home and then to return them at the next session. The second session was scheduled for collecting the questionnaires and for administering the battery of cognitive tests. The pain intensity scale was applied prior to administering the cognitive tests. The order of administering the cognitive tests was the same for all the participants and was as follows: Digit Span; PMR; Stroop test; D2; n-back; TMT. All the tests were administered and scored by the first author. All the measures were administered in Spanish, and Spanish versions of all the instruments were used.

Statistical analysis

Means and standard deviations were used to describe the quantitative variables, while absolute frequencies and percentages were used for the qualitative measures. Most of the raw scores from the cognitive tests were converted to age- and education-adjusted scaled scores according to Spanish normative data (Brickenkamp & Zillmer, 2004; Peña-Casanova et al., 2009), whereas the raw scores themselves were used to analyze the n-back task. Scores that were at least 1.5 standard deviations below the mean were judged to be abnormally low and to suggest clinical significance. A Pearson correlation test was performed to assess the relationship between cognitive and noncognitive variables with respect to the MFE30 questionnaire. Nonparametric tests, such as Mann–Whitney and Spearman correlation tests, were also used for the analyses, leading to similar results. The cognitive performances of medicated and nonmedicated patients were compared using the Mann–Whitney *U* test in the case of cognitive tests that had shown significant correlations, and also for each type of medication. The variables with significant correlations were subsequently considered for multivariate analysis to predict MFE30, and a backward stepwise algorithm was used for this purpose. First, all of the potentially explanatory variables (BDI-II, 3-back, FIQ-PI, and their interactions) were considered, and then, using an AIC-based criterion, the model was successively simplified until the best minimal set of covariates was determined.

Several different dichotomizations of the continuous variables were used (following clinical or data-based criteria, e.g., Gini criterion) leading to the determination of different cutoffs that proved useful to further investigate and describe the effect of the set of significant variables with respect to the explanatory variables, not only at the continuous level, but also at the discrete

one. The results obtained for the models were then presented alongside the estimated parameters (beta) and their corresponding standard deviations and *p*-values from a Wald test. In addition, the *p*-values for an analysis of variance (ANOVA) test were computed to globally assess the main effects. An *R*² measure was used to assess the proportion of variability that could be explained by the univariate models and to compare them with the multivariate model. The statistical analysis was conducted using the R package, with the threshold for significance set at 5% ($\alpha = .05$).

Results

Sample characteristics

There were 126 potential participants of whom 21 were subsequently excluded: Eleven were ineligible because they did not meet the entry criteria, and the other 10 subjects did not complete all the tests or dropped out of the study. The demographic and clinical data are presented in Table 2. The mean number of years since diagnosis was 5.6 (*SD* = 4.8). Symptoms of depression and anxiety and cognitive complaints were frequently observed in the patients studied: A total of 81.9% showed depressive symptoms; 70% scored within the range associated with significant levels of anxiety; and 68.6% showed both

Table 2. Demographic and clinical characteristics.

	<i>M</i> (<i>SD</i>)	Frequency (%)
Age (years)	45.2 (5.63)	
Education (years)	10.5 (2.79)	
Primary education		43 (41)
General secondary education		40 (38)
University degree		22 (21)
Years from diagnosis	5.6 (4.81)	
BDI-II	26.6 (12.59)	
Minimal (0–13)		19 (18.1)
Mild (14–19)		15 (14.3)
Moderate (20–28)		31 (29.5)
Severe (>28)		40 (38.1)
STAI-State	35.9 (11.07)	
STAI-Trait	36.9 (11.16)	
MFE30	55.9 (22.1)	
Optimal performance (0–7) ^a		3 (2.9)
Normal performance (8–35) ^a		15 (14.2)
Mild impairment (36–50) ^a		24 (22.9)
Moderate and severe impairment (>50) ^a		63 (60)
FIQ-total (range 0–100)	68.6 (14.89)	
FIQ-PI (range 0–10)	4.9 (2.11)	
PSQI	11.9 (3.26)	
VAS Pain Intensity (range 0–10)	6.3 (1.81)	

Note. *N* = 105. Means (standard deviations in parentheses) are shown for quantitative variables, and absolute frequency (percentages in parentheses) are shown for qualitative variables. BDI-II = Beck Depression Inventory-II; STAI = State–Trait Anxiety Inventory; MFE30 = Memory Failures Everyday-30 items; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; FIQ-PI = Fibromyalgia Impact Questionnaire–Physical Impairment; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; VAS = Visual Analogue Scale of Pain Intensity.^aData from Lozoya-Delgado et al. (2012).

depressive and anxiety symptoms. Further, 82.9% reported cognitive complaints. In addition, 97% of the subjects had scores indicating a moderate or severe impact of the disease according to the FIQ questionnaire, and 99% had scores that fell within the range indicative of poor sleep quality according to the PSQI questionnaire.

There were 89 patients involved in the study who were receiving pharmacological treatment and 16 patients who were not taking any medication. All of the participants who were taking medication were on stable doses of treatment. The drugs that they were taking corresponded to the following: analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs (66%); antidepressants (48%); benzodiazepines (46%); and opiates (21%).

Table 1 shows the means and standard deviations of the scaled scores for each neuropsychological measure as well as the percentage of patients performing at 1.5 standard deviations below the normative mean. The D2 had a smaller percentage of patients with scores 1.5 standard deviations below the normative mean (1.0–2.9%), while the Word Card and Color Card tasks of the Stroop Test and Digit Span produced the highest percentages of patients with scores below the normative mean (23.8–29.5%).

Association of subjective cognitive complaints with noncognitive variables

Table 3 shows the correlations between the subjective cognitive complaints (MFE30) and the noncognitive variables and also those adjusted for depressive

Table 3. Correlations of MFE30 with demographic and clinical variables, with and without adjusting for depressive (BDI-II) and anxiety symptoms (STAI-S and STAI-T).

	MFE30 adjusted for BDI-II and STAI-S, STAI-T	MFE30
BDI-II	.42**	—
STAI-Trait	.33**	—
STAI-State	.30**	—
Age (years)	-.06	-.08
Education level (years)	.14	.12
Years from diagnosis	.17	.14
FIQ-total	.31**	.05
FIQ-PI	.36**	.20*
VAS Pain intensity	.04	-.06
PSQI	.30**	.17

Note. MFE30 = Memory Failures Everyday-30 items; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; STAI-S = STAI-State; STAI-T = STAI-Trait; FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire; FIQ-PI = Fibromyalgia Impact Questionnaire-Physical Impairment; VAS = Visual Analogue Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index.

* $p < .05$. ** $p < .001$.

(BDI-II) and anxiety symptoms (STAI-S, STAI-T). First, we found a strong association between MFE30 and depressive symptoms and FIQ-total, FIQ-PI, PSQI, and STAI scores. When depressive and anxiety symptoms were taken into account, FIQ-PI was the only measure that still correlated significantly with MFE30 ($r = .21$, $p < .05$).

Association between subjective cognitive complaints and objective cognitive measures

Table 4 shows the correlations between subjective cognitive complaints (MFE30) and neuropsychological measures, both with and without adjusting for depressive (BDI-II) and anxiety symptoms (STAI-S, STAI-T). First, we found significant associations with the D2 Test of Attention, overall answer (D2-TR) score ($r = -.30$, $p < .001$), D2 total test effectiveness (D2-tot) score ($r = -.20$, $p < .05$), and 3-back ($r = -.34$, $p < .01$), and then, when depressive and anxiety symptoms were taken into account, there remained a significant association with 3-back ($r = -.28$, $p < .05$).

There were no differences in 3-back task between medicated and nonmedicated patients ($U = 496$, $p = .08$). Similarly, no differences were found in patient comparisons for each type of medication: analgesics ($U = 1045$, $p = .3$), antidepressants ($U = 1010$, $p = .053$), benzodiazepines ($U = 1107$, $p = .2$), and opiates ($U = 873$, $p = .9$). Correlation matrixes for all the variables included in this study, both controlling

Table 4. Correlations of cognitive subjective complaints (MFE30) with neuropsychological measures, with and without adjusting for depressive (BDI-II) and anxiety symptoms (STAI-S and STAI-T).

	MFE30 adjusted for BDI-II, STAI-S, STAI-T	MFE30
Digit Span	-.17	-.04
PMR-Letter P	-.06	-.04
PMR-Letter M	-.07	-.05
PMR-Letter R	-.08	-.02
Stroop, word card	.02	.06
Stroop, color card	-.03	-.06
Stroop, color-word card	.04	.08
D2-TR	-.30**	-.11
D2-tot	-.20*	-.12
D2-con	-.13	-.10
TMT-A	-.06	-.50
TMT-B	-.11	-.17
2-back, total correct	-.07	.03
3-back, total correct	-.34**	-.28*
Vocabulary subtest	.02	-.08

Note. MFE30 = Memory Failures Everyday-30 items; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; STAI-S = STAI-State; STAI-T = STAI-Trait; PMR = PMR Test; TMT = Trail Making Test; D2-TR = D2 Test of Attention, overall answer; D2-tot = D2 total test effectiveness; D2-con = D2 concentration index.

* $p < .05$. ** $p < .001$.

Table 5. Univariate and multivariate models for MFE30 with the main effects of BDI-II, 3-back, and FIQ-PI.

	Univariate model			Multivariate model		
	β (SE)	p	R^2 (%)	β (SE)	p	R^2 (%)
(Intercept)	38.73 (5.28) ^a			33.47 (6.20)		
	60.66 (2.37) ^b					
	37.02 (5.18) ^c					
Main effect						32.30
BDI-II						
14–19	11.61 (7.07)	.12		10.89 (6.53)	.10	
20–28	17.17 (6.44)	.009		19.96 (6.02)	.001	
29–60	26.37 (6.20)	.00004	16.72	21.84 (5.97)	.004	
			.0003 ^d			.001 ^e
Main effect						
3-back						
15–18	-17.43 (4.70)	.0003	12.08	-14.67 (4.51)	.002	
						.001 ^e
Main effect						
FIQ-PI	3.84 (0.97)	.0001	13.31	2.16 (0.95)	.03	
						.02 ^e

Note. BDI-II = Beck Depression Inventory-II; MFE30 = Memory Failures Everyday-30 items; FIQ-PI = Fibromyalgia Impact Questionnaire-Physical Impairment.

^aIntercept from the univariate models for BDI-II. ^bIntercept from the univariate models for 3-back. ^cIntercept from the univariate models for FIQ-PI. ^dp-value from an F-test to assess the global significance of BDI-II. ^ep-values from an F-test to assess the loss in the fit of the model when dropping out each variable from the multivariate but keeping the remaining ones.

for and not controlling for depression and anxiety symptoms, are provided in the Supplementary Material section.

Predictors of subjective cognitive complaints

Table 5 presents the univariate and multivariate analysis used to predict MFE30. The set of available explanatory variables was used for this purpose. A stepwise linear regression was then performed to determine the relative contribution of each measure to subjective cognitive complaints. The univariate model showed that BDI-II, 3-back, and FIQ-PI were individually associated with MFE30 ($p < .001$): Table 5 and Figure 1. The multivariate model showed that this effect remained significant for each of the variables in an independent manner ($p < .05$), failing to find any significant interaction among the different variables. In addition, the respective percentages of variability explained by BDI-II, 3-back, and FIQ-PI in the univariate models were 16.72%, 12.08%, and 13.31%, with the level of explanation reaching as much as 32.30% in the multivariate model. The results of the analysis of

BDI-II, 3-back, and FIQ-PI on a continuous scale as predictors for MFE30 also supported this result (see Supplementary Material, Table S2), although the total percentage of the variability explained was lower (29%).

Influence of effort: A post hoc analysis

We developed a post hoc exploratory analysis to examine whether the effort applied by patients could influence the results of the study. To do it, we added the variable named “effort,” and we classified the subjects in the category of poor or good effort, using as an index of a poor effort a span of 4 or less in the Digit Span Forward (Iverson & Tulsky, 2003). Subsequently, we checked that the performance of subjects on FIQ-PI and 3-back did not differ regarding the effort, but the scores on the BDI-II test were significantly higher in the group of poor effort. Finally, we developed an analysis of covariance to examine the association between effort and MFE30 controlling for depression, and the results were not significant. In conclusion, effort is related to depressive symptoms, but scores on FIQ-PI, 3-back, and MFE30 seem not to be influenced by effort (for detailed description of these data see Supplementary Material).

Discussion

The results of our study confirmed the high frequency of subjective cognitive complaints in patients with fibromyalgia and further quantified this phenomenon. They also showed that depressive symptoms, working memory ability, and everyday physical functioning were significant predictors for subjective cognitive complaints in this series of patients.

Despite the wide acceptance of a high frequency of subjective cognitive complaints in patients with fibromyalgia, very few previous studies have specifically sought to quantify the extent of such complaints in this population. We found that 23% of patients complained of mild cognitive failures, and 60% reported moderate-severe complaints. In this sense, the available studies showed similar results to our own. For example, Katz, Heard, Mills, and Leavitt (2004) reported complaints about memory decline in 70% of patients studied, while Leavitt et al. (2002) reported memory impairments, mental confusion, and/or concentration difficulties in between 60 and 76% of patients. More recently, Tesio et al. (2015) reported that self-reported cognitive difficulties were also common in a sample of fibromyalgia patients, although they did not specify the frequency. The high frequency

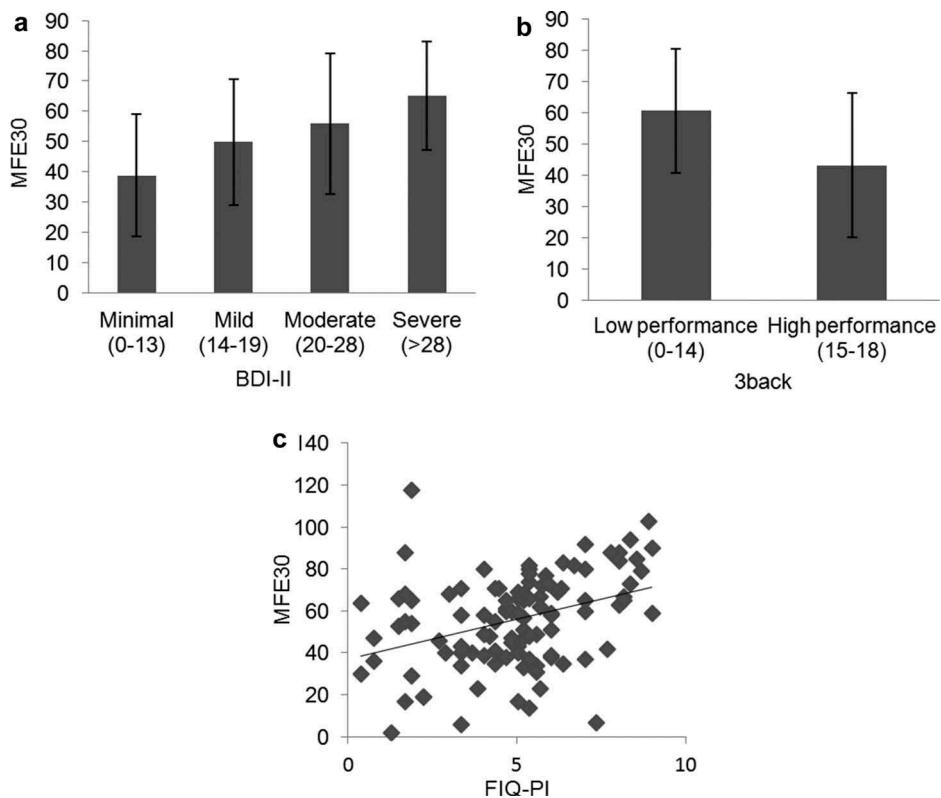


Figure 1. Associations of MFE30 with BDI-II, 3-back, and FIQ-PI. BDI-II = Beck Depression Inventory-II; MFE30 = Memory Failures Everyday-30 items; FIQ-PI = Fibromyalgia Impact Questionnaire—Physical Impairment.

of cognitive complaints evidenced in this study emphasizes the need for further research on this topic.

The reduced understanding of the nature of cognitive complaints constitutes a major obstacle. Along these lines, it has been suggested that there is growing interest in the study of cognitive complaints in other chronic illness, such as chronic pain, chronic fatigue syndrome, cancer patients, or patients with affective disorders (Capuron et al., 2006; Miskowiak et al., 2016; Poppelreuter et al., 2004; Schmalming & Betterton, 2016). The results of the present study confirm the close association between subjective cognitive complaints and depressive symptoms, in line with findings from other clinical conditions (Balash et al., 2013; Chin et al., 2014; Muñoz-Moreno et al., 2013; Svendsen et al., 2012). Many of the associations initially identified with sleep and quality of life disappeared when adjustments were made for depression and anxiety. Furthermore, our results also showed that everyday physical functioning was significantly related to subjective cognitive complaints even after adjustment for depressive and anxiety symptoms. In this regard, these findings add to a growing literature that suggests that depressive symptoms and day-to-day activities form part of a block of interrelated variables associated with cognitive complaints. These results also support

complaints from patients with fibromyalgia who claim that their cognitive problems cause them difficulties in social situations and with everyday functions (Bennett et al., 2007). Similar conclusions were reached by Montejo Carrasco, Montenegro Peña, Fernández, and Maestú (2012), who highlighted the importance of memory complaints and their relationship with several aspects of quality of life.

In the case of the relationship between subjective cognitive complaints and objective neuropsychological performance, research has evidenced a discrepancy between subjective complaints and objective performance. This discrepancy has been demonstrated in the declarative memory tests included in several clinical samples and also amongst the nonclinical population (Balash et al., 2013; Chin et al., 2014; Liik et al., 2009; Muñoz-Moreno et al., 2013; Svendsen et al., 2012). There is, however, compelling evidence in favor of this discrepancy, and there are reasons to believe that subjective and objective measures may capture somewhat different processes (Miskowiak et al., 2016). In the present study, our interest specifically focused on examining possible relationships between subjective complaints and certain components of executive functions, taking into account that patients complain of cognitive problems

associated with their day-to-day functions. Here, it is worth considering the fact that actual day-to-day functioning includes a number of complex information processing demands that require the execution of multiple cognitive functions and that many of these are linked to the components of the executive functions (working memory, divided attention, initiative, planning) and not just to mnemonic functions. This could be specially relevant in fibromyalgia patients given the results of several studies that have reported an impairment in executive functions and, more specifically, in working memory performance (Cherry et al., 2014; Gelonch, Garolera, Valls, Rosselló, & Pifarré, 2016; Seo et al., 2012; Tesio et al., 2015). Our findings showed that the increase in the number of cognitive complaints was associated with poorer performance on working memory, with this persisting even after controlling for depression. This association had also been reported previously in a nonclinical population (Stenfors et al., 2013; Weber et al., 2012) and is consistent with the allegation that complaints relating to memory may reflect difficulties in other cognitive domains besides memory in which executive dysfunction appears (Randolph et al., 2001).

Interestingly, the association identified in the present study between cognitive complaints and working memory was only evident under high cognitive load conditions. This differed from the results presented by Stenfors et al. (2013) and also by Weber et al. (2012) who both used instruments with lower cognitive loads. Future studies should explore the role of different levels of cognitive load and their association with subjective complaints. As far as we know, only two other studies have previously been conducted to investigate the association between reported and tested neuropsychological functioning in fibromyalgia patients. Landrø et al. (2013) studied a sample of chronic pain patients and found an association between the objective and subjective performance of executive functions. However, unlike in our study, theirs identified a relationship between subjective complaints and attentional and inhibitory domains, but not with working memory. We believe that the differences identified between our study and those conducted by Landrø et al. could possibly be explained by differences in the samples used. Landrø and colleagues used subjects diagnosed with chronic nonmalignant pain (which included diagnoses of generalized, localized, and neuropathic pain), whereas the present study used only subjects diagnosed with fibromyalgia. Similarly, Tesio et al. (2015), who analyzed a sample of fibromyalgia patients, also identified a relationship between self-reported cognitive difficulties and some domains of executive functions,

particularly with respect to attention shifting and working memory. All of these results agree in the identification of associations between subjective cognitive complaints and executive functions in fibromyalgia patients, but with different executive domains being involved. As a result, more research needs to be done using homogeneous patient samples and using a wider battery of neuropsychological tests capable of covering all of the components of executive functions and attentional and memory processes.

Several of the limitations of this study need to be addressed. First, multiple comparisons were performed, and this strategy increases the likelihood of Type I error, but given the observational nature and exploratory aim of this study it was considered not necessary to apply any correction for multiple testing. Even so, the most significant differences were consistent with effect sizes, and all of the correlations found to be significant showed medium to large effect sizes. Another limitation was that it was not possible to perform any factor analysis that could have been used to derive latent variables given both the limited sample size and number of variables. Factor analysis did not seem an appropriate method to employ since it requires larger datasets if it is to be meaningful.

Another limitation is that no factor analysis was performed, which could have been used to derive latent variables, but given both the poor sample size and the limited number of variables, factor analysis does not seem an appropriate method since it requires larger datasets. The study may have included a potential selection bias, given that it was not possible to randomize the selection of the participants. Also, the reduced number of nondepressed patients who were recruited is another limitation that can be considered. Even so, we think that the selected sample probably reflects the current reality of fibromyalgia patients, in which depression is very frequent, as has already been recently reported (Chang et al., 2015; Del Pozo-Cruz et al., 2015). Further, the present study only recruited women; this allowed us to provide greater homogeneity in the sample, but future studies should attempt to replicate these results in men with fibromyalgia. The difference in group size between the medicated and nonmedicated patients was large, and it constitutes another limitation of this study. Moreover, given the fact that most patients were taking some form of medication, it is impossible to know what their cognitive performance would have been without this. Even so, it is important to note that the psychoactive drugs that some of the patients were receiving were administered at low doses and that, moreover, all of the patients were on stable doses of medication. The

absence of differences in cognitive performance between subgroups of medicated and nonmedicated patients reinforces the idea that the results of this study were not influenced by medication. Lastly, we must also discuss the possible limitations associated with the instruments of measurement used in the study. Firstly, we did not include any specific instrument for assessing fatigue. Secondly, the overall measurements of quality of life (FIQ-total) and physical impairment (FIQ-PI) both derived from the same psychometric instrument. This has potential limitations that need to be considered. However, since the FIQ-PI in the multivariate analysis was the only one that showed a significant association, this potential limitation was effectively overcome. Thirdly, the use of MFE30 as a measure of cognitive complaints must be interpreted with caution since this instrument was designed to assess the functioning of everyday memory and memory complaints. As a result, many of the questions are largely related to memory. Finally, this study did not include initially any measurement of effort, although we performed a post hoc analysis that showed that the effort did not change the results of this study. On this subject, it is also of interest to add that no participants were involved in litigation processes, so they had no potential for secondary gains. It would therefore be desirable to undertake new research including measurements of effort as well as specific measurements of fatigue and functional impairment using fibromyalgia-specific measures. Furthermore, future research would benefit from the development of longitudinal studies including patients recently diagnosed with fibromyalgia and follow them over time to monitor how cognitive complaints, objective cognitive impairment, and mood symptoms develop over time.

In conclusion, the results of this study confirm that subjective cognitive complaints are very frequent in fibromyalgia patients but that they are not exclusively related to depressive symptoms; functional and objective cognitive dysfunction could also be involved in their manifestation. These results highlight the importance of not minimizing cognitive complaints in clinical practice and of allocating resources to evaluate them as well as the cognitive, psychological, and functional symptoms that these patients may exhibit. The correct detection of these symptoms would make it possible to design specific intervention programs to manage them and thereby help to improve the day-to-day performance and quality of life of those who suffer them. Further studies assessing cognitive complaints in patients with fibromyalgia that include both subjective and objective measures are warranted.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Olga Gelonch  <http://orcid.org/0000-0002-0788-2486>
 Maite Garolera  <http://orcid.org/0000-0001-7443-8249>
 Josep Pifarré  <http://orcid.org/0000-0001-6284-4709>

References

- Ang, D. C., Kesavalu, R., Lydon, J. R., Lane, K. A., & Bigatti, S. M. (2007). Exercise-based motivational interviewing for female patients with fibromyalgia: A case series. *Clinical Rheumatology*, 26(11), 1843–1849. doi:[10.1007/s10067-007-0587-0](https://doi.org/10.1007/s10067-007-0587-0)
- Artiola, L., Hermosillo, D., Heaton, R., & Pardee, R. (1999). *Manual De Normas Y Procedimientos Para La Bateria Neuropsicologica En Espanol* [Manual of standards and procedures for neuropsychological battery in Spanish]. Tucson: m Press.
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: Depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(5), 344–350. doi:[10.1111/ane.2013.127.issue-5](https://doi.org/10.1111/ane.2013.127.issue-5)
- Bar-On Kalfon, T., Gal, G., Shorer, R., & Ablin, J. N. (2016). Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of Psychosomatic Research*, 87(2016), 30–36. doi:[10.1016/j.jpsychores.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.06.004)
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588–597. doi:[10.1207/s15327752jpa6703_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13)
- Bennett, R. M. (2005). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23(5 SUPPL. 39), S154–62.
- Bennett, R. M., Bushmakin, A., Cappelleri, J., Zlateva, G., & Sadosky, A. B. (2009). Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *The Journal of Rheumatology*, 36(6), 1304–1311. doi:[10.3899/jrheum.081090](https://doi.org/10.3899/jrheum.081090)
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8, 27. doi:[10.1186/1471-2474-8-27](https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-27)
- Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (2004). D2. Test de atención. *Adaptación española de Nicolás Seisdedos Cubero* [D2 test of attention. Spanish adaptation by Nicolás Seisdedos Cubero]. Madrid: TEA Ediciones.
- Capuron, L., Welberg, L., Heim, C., Wagner, D., Solomon, L., Papanicolaou, D. A., ... Reeves, W. C. (2006). Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(8), 1777–1784. doi:[10.1038/sj.npp.1301005](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301005)
- Chang, M.-H., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Su, T.-P., Bai, Y.-M., Li, C.-T., ... Chen, M.-H. (2015). Bidirectional

- association between depression and fibromyalgia syndrome: A nationwide longitudinal study. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 16(9), 895–902. doi:10.1016/j.jpain.2015.06.004
- Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2014). Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(2), 199–208. doi:10.1093/geronb/gbs122
- Chin, J., Oh, K. J., Seo, S., & Na, D. L. (2014). Are depressive symptomatology and self-focused attention associated with subjective memory impairment in older adults? *International Psychogeriatrics/IPA*, 1–8. Retrieved February 2, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411288>
- Comeche, M. I., Pardo, J. O., Rodríguez, M. d. l. F., Díaz, M. I., & Vallejo, M. Á. (2012). Structure and adequacy of the Beck Depression Inventory in patients with fibromyalgia. *Psicothema*, 24, 668–673. Retrieved from <http://www.psi.cothema.com/pdf/4070.pdf>
- Crofford, L. J. (2015). Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(1), 147–155. doi:10.1016/j.berh.2015.04.027
- García-Martínez, J., & Sánchez Cánovas, J. (1994). Adaptación del cuestionario de fallos de memoria en la vida cotidiana (MFE). *Boletín de Psicología*, 43, 89–105.
- Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry*, 66, 113–122. doi:10.1016/j.comppsych.2016.01.002
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(3), 263–269. doi:10.1016/j.jpsychores.2004.09.004
- Golden, C. (2001). *Stroop. Test de colores y palabras* (3rd ed.). Madrid: Ediciones TEA.
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (2010). Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 37–41. Retrieved August 14, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550807>
- Iverson, G. L., & Tulsky, D. S. (2003). Detecting malingering on the WAIS-III unusual digit span performance patterns in the normal population and in clinical groups. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(1), 1–9. doi:10.1093/arclin/18.1.1
- Jensen, M. P., Hilligoss, J., & Slaven, J. (2014). Research to Encourage Exercise for Fibromyalgia (REEF): Use of motivational interviewing, outcomes from a randomized controlled trial. *Clinical Journal of Pain*, 29(4), 296–304.
- Kaleth, A. S., Saha, C. K., Jensen, M. P., Slaven, J. E., & Ang, D. C. (2014). Moderate-vigorous physical activity improves long-term clinical outcomes without worsening pain in fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, 65(8), 1211–1218. doi:10.1002/acr.21980
- Kaleth, A. S., Slaven, J. E., & Ang, D. C. (2014). Does increasing steps per day predict improvement in physical function and pain interference in adults with fibromyalgia? *Arthritis Care & Research*, 66(12), 1887–1894. doi:10.1002/acr.22398
- Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 10(2), 53–58. doi:10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f
- Kravitz, H. M., & Katz, R. S. (2015). Fibrofog and fibromyalgia: A narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatology International*, 35(7), 1115–1125. doi:10.1007/s00296-014-3208-7
- Kreitler, S., & Niv, D. (2007). Cognitive impairment in chronic pain. *Pain Clinical Updates*, 15(4), 1–4.
- Landro, N. I., Fors, E. A., Väpenstad, L. L., Holthe, Ø., Stiles, T. C., & Borchgrevink, P. C. (2013). The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*, 154(7), 972–977. doi:10.1016/j.pain.2013.01.013
- Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., & Heard, A. R. (2002). Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 8(2), 77–84. doi:10.1097/00124743-200204000-00003
- Liik, M., Vahter, L., Gross-Paju, K., & Haldre, S. (2009). Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy: The influence of comorbid depression. *Epilepsy Research*, 84 (2–3), 194–200. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.02.006
- Lozoya-Delgado, P., Ruiz-Sánchez De León, J. M., & Pedrero-Pérez, E. J. (2012). Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: Relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido [Validation of a cognitive complaints questionnaire for young adults: The relation]. *Revista de Neurologia*, 54(3), 137–150.
- Mannerkorpi, K., Ahlmén, M., & Ekdahl, C. (2002). Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31(5), 306–310. doi:10.1080/030097402760375223
- Mannerkorpi, K., Nyberg, B., Ahlmén, M., & Ekdahl, C. (2000). Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *The Journal of Rheumatology*, 27 (10), 2473–2481.
- McCracken, L. M., & Iverson, G. L. (2001). Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(5), 392–396. doi:10.1016/S0885-3924(01)00267-6
- McGuire, B. E. (2013). Chronic pain and cognitive function. *Pain*, 154(7), 964–965. doi:10.1016/j.pain.2013.04.008
- Mease, P. J., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., ... Williams, D. A. (2009). Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: Domain construct. *The Journal of Rheumatology*, 36(10), 2318–2329. doi:10.3899/jrheum.090367
- Miskowiak, K. W., Petersen, J. Z., Ott, C. V., Knorr, U., Kessing, L. V., Gallagher, P., & Robinson, L. (2016). Predictors of the discrepancy between objective and subjective cognition in bipolar disorder: A novel

- methodology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–11. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12649>
- Montejo Carrasco, P., Montenegro Peña, M., Fernández, M. A., & Maestú, F. (2012). Memory complaints in the elderly: Quality of life and daily living activities. A population based study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), 298–304. doi:[10.1016/j.archger.2011.05.021](https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.021)
- Muñoz-Moreno, J. A., Fuster-Ruiz de Apodaca, M. J., Fumaz, C. R., Ferrer, M. J., Molero, F., Jaen, A., ... Dalmau, D. (2013). Cognitive complaints in people with human immunodeficiency virus in Spain: Prevalence and related variables. *Medicina Clinica*. Retrieved March 23, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756116>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. doi:[10.1002/\(ISSN\)1097-0193](https://doi.org/10.1002/(ISSN)1097-0193)
- Pedrero-Pérez, E. J., & Ruiz-Sánchez de León, J. M. (2013). Quejas subjetivas de memoria, personalidad y sintomatología prefrontal en adultos jóvenes [Subjective memory complaints, personality and prefrontal symptomatology in young adults]. *Revista de Neurologia*, 57(7), 289–296. Retrieved April 6, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052439>
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., ... Sol, J. M. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24 (4), 307–319. doi:[10.1093/arclin/acp027](https://doi.org/10.1093/arclin/acp027)
- Poppelreuter, M., Weis, J., Külz, A. K., Tucha, O., Lange, K. W., & Bartsch, H. H. (2004). Cognitive dysfunction and subjective complaints of cancer patients. A cross-sectional study in a cancer rehabilitation centre. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 40(1), 43–49. doi:[10.1016/j.ejca.2003.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.08.001)
- Del Pozo-Cruz, J., Alfonso-Rosa, R. M., Castillo-Cuerva, A., Sañudo, B., Nolan, P., & Del Pozo-Cruz, B. (2015). Depression symptoms are associated with key health outcomes in women with fibromyalgia: A cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. doi:[10.1111/1756-185X.12564](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12564)
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 356. doi:[10.1007/s11916-013-0356-5](https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5)
- Randolph, J. J., Arnett, P. A., & Higginson, C. I. (2001). Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(3), 357–368. doi:[10.1076/clin.15.3.357.10278](https://doi.org/10.1076/clin.15.3.357.10278)
- Reitan, R. M. (1992). *Trail making test: Manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Rivera, J., & González, T. (2004). The fibromyalgia impact questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22(5), 554–560. Retrieved April 30, 2014, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15485007>
- Roth, R. S., Geisser, M. E., Theisen-Goodyrich, M., & Dixon, P. J. (2005). Cognitive complaints are associated with depression, fatigue, female sex, and pain catastrophizing in patients with chronic pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(6), 1147–1154. doi:[10.1016/j.apmr.2004.10.041](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.10.041)
- Royuela, J., & Macías, A. (1997). Propiedades clínicas de la versión castellana del Cuestionario de Pittsburgh [Clinimetric properties of the Spanish version of the Pittsburgh questionnaire]. *Vigilia-Sueño*, 9, 81–94.
- Schmalong, K. B., & Betterton, K. L. (2016). Neurocognitive complaints and functional status among patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Quality of Life Research*, 25(5), 1257–1263. doi:[10.1007/s11136-015-1160-y](https://doi.org/10.1007/s11136-015-1160-y)
- Seisdedos, M. (1982). *STAI: Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo*. Madrid: TEA Ediciones.
- Seo, J., Kim, S.-H., Kim, Y.-T., Song, H., Lee, J., Kim, S.-H., ... Zhan, W. (2012). Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One*, 7(6), e37808. doi:[10.1371/journal.pone.0037808](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037808)
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (2008). *Cuestionario de ansiedad estado-rasgo* [The state-trait anxiety inventory] (7^a ed. rev.). Madrid: TEA Ediciones.
- Stenfors, C. U. D., Marklund, P., Magnusson Hanson, L. L., Theorell, T., & Nilsson, L.-G. (2013). Subjective cognitive complaints and the role of executive cognitive functioning in the working population: A case-control study. *PLoS One*, 8(12), e83351. doi:[10.1371/journal.pone.0083351](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083351)
- Sunderland, A., Harris, J. E., & Baddeley, A. D. (1983). Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 22 (3), 341–357. doi:[10.1016/S0022-5371\(83\)90229-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(83)90229-3)
- Sunderland, A., Harris, J. E., & Gleave, J. (1984). Memory failures in everyday life following severe head injury. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(2), 127–142. doi:[10.1080/01688638408401204](https://doi.org/10.1080/01688638408401204)
- Svendsen, A. M., Kessing, L. V., Munkholm, K., Vinberg, M., & Miskowiak, K. W. (2012). Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nordic Journal of Psychiatry*, 66(4), 248–253. doi:[10.3109/08039488.2011.626870](https://doi.org/10.3109/08039488.2011.626870)
- Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., ... Castelli, L. (2015). Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 143–150. doi:[10.1002/acr.v67.1](https://doi.org/10.1002/acr.v67.1)
- Walitt, B., Nahin, R. L., Katz, R. S., Bergman, M. J., & Wolfe, F. (2015). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*, 10(9), e0138024. doi:[10.1371/journal.pone.0138024](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024)
- Weber, M., Mapstone, M., Staskiewicz, J., & Maki, P. (2012). Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause: The Journal of the North American Menopause Society*, 19(7), 735–741. doi:[10.1097/gme.0b013e318241fd22](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318241fd22)

- Wechsler, D. (1999). *WAIS – III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D., Häuser, W., Katz, R. S., ... Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–1122. doi:10.3899/jrheum.100594
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D., Katz, R. S., Mease, P. J., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600–610. doi:10.1002/acr.20140
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D., ... Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160–172. doi:10.1002/(ISSN)1529-0131
- Zuniga, K. E., Mackenzie, M. J., Kramer, A., & McAuley, E. (2015). Subjective memory impairment and well-being in community-dwelling older adults. *Psychogeriatrics*, 20–26. Retrieved August 4, 2015, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25737426>

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table S1 shows the residual sum of squares (RSS) obtained when using 14 units as a cut-off for 3-back, leading to two intervals (≤ 14 and > 14), when explaining the differences in MFE30. This table shows that it is worth using these intervals to improve predictions of MFE30 using two levels (low and high) of 3-back, based on the data themselves.

Table S1- Intervals defined for 3-back

	n	RSS
All individuals	102	48705.25
Optimal threshold	102	42821.74
3-back ≤ 14	76	29449.11
3-back > 14	26	13372.62

Notes: RSS, Residual Sum of Squares. There are 3 missing values (total sample = 105).

Table S2 shows the multivariate analysis obtained when including BDI-II, 3-back and FIQ-PI as continuous variables instead of categorical variables. We observed that results were similar, in the sense that significance was also stated.

Table S2- Multivariate models for MFE30 with the main effects of BDI-II, 3-back and FIQ-PI as continuous predictors

Multivariate model		
	Beta (SE)	p-value
(Intercept)	45.45 (8.63)	
BDI-II	0.56 (0.16)	0.0007
3-back	-1.34 (0.48)	0.006
FIQ-PI	2.12 (0.95)	0.03

Estimates (*beta*), standard errors (*SE*) and *p-values* from the models are shown.

Notes: MFE30, Memory Failures Everyday-30 items; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; FIQ-PI, Fibromyalgia Impact Questionnaire - Physical Impairment score.

Table S3. Performance on 3-back Task of Medicated patients and Non-Medicated and also for each type of medication. Mean (SD) scores and t-test analyses are listed

	With treatment	Without treatment	p-value
Any medication	11.02 (0.44)	12.88 (0.93)	0.08
Analgesics	11.02 (4.17)	11.86 (3.76)	0.31
Antidepressants	10.52 (3.95)	12.02 (4.01)	0.053
Benzodiazepines	10.73 (4.23)	11.77 (3.84)	0.2
Opiates	11.27 (3.34)	11.33 (4.22)	0.9

Tables S4. Influence of Effort. A Post-hoc analysis

Digit Span Forward. Frequencies

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 3	2	1,9	1,9	1,9
4	43	41,0	41,0	42,9
5	34	32,4	32,4	75,2
6	24	22,9	22,9	98,1
7	1	1,0	1,0	99,0
8	1	1,0	1,0	100,0
Total	105	100,0	100,0	

Distribution of subjects on effort

	Value Label	N
Effort	,00	score of 4 or less
	1,00	score higher than 4

Differences between groups (poor effort versus good effort) on BDI-II, FIQ-PI and 3-back

T-Test

	Effort (longest span forward of 4 or less)	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BDI-II	score of 4 or less	45	30,73	13,906	2,073
	score higher than 4	60	23,48	10,601	1,369
FIQ_PI	score of 4 or less	44	5,0253	1,93452	,29164
	score higher than 4	60	4,8317	2,24550	,28989
3-back	score of 4 or less	43	10,47	3,984	,608
	score higher than 4	59	11,93	3,982	,518

BDI-II, Beck Depression Inventory-II; FIQ-PI, Fibromyalgia Impact Questionnaire - Physical Impairment score.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
				F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Differen.	Std. Error Differen.
										95% Confidence Interval of the Difference
BDI-II	Equal variances assumed	5,801	,018	3,032	103	,003	7,250	2,391	2,508	11,992
	Equal variances not assumed									
FIQ_PI	Equal variances assumed	2,341	,129	,460	102	,646	,19358	,42077	-,64102	1,02817
	Equal variances not assumed									
3-back, total correct	Equal variances assumed	,010	,920	-1,837	100	,069	-1,467	,799	-3,052	,117
	Equal variances not assumed									

BDI-II, Beck Depression Inventory-II; FIQ-PI, Fibromyalgia Impact Questionnaire - Physical Impairment score.

Association of Effort with Subjective Cognitive Complaints (MFE30)

ANCOVA with scores of BDI-II as a covariate

Dependent Variable: MFE30

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected	9536,970 ^a	2	4768,485	11,794	,000
Intercept	24174,296	1	24174,296	59,789	,000
BDI-II	7425,731	1	7425,731	18,366	,000
Effort	374,625	1	374,625	,927	,338
Error	41241,163	102	404,325		
Total	378492,000	105			
Corrected Total	50778,133	104			

a. R Squared = ,188 (Adjusted R Squared = ,172)

MFE30, Memory Failures Everyday-30 items; BDI-II, Beck Depression Inventory-II

Table S5. Correlation Matrix for all of the instruments included in the study

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26		
Age (years)	1																											
Education level (years)	-,287**	1																										
Years from diagnosis	,161	-,240*	1																									
BDI-II	,077	-,039	,062	1																								
STAI-Trait	,084	-,114	,108	,744**	1																							
STAI-State	,043	-,069	,163	,686**	,753**	1																						
FIQ-Total	-,074	,108	,259**	,348**	,335**	,404**	1																					
FIQ-PI	,112	-,118	,361**	,531**	,527**	,568**	,563**	1																				
VAS Pain intensity	,052	-,201*	,367**	,187	,178	,259**	,197*	,518**	1																			
PSQI	,063	-,074	,277**	,289**	,317**	,303**	,346**	,404**	,272**	1																		
MFE30	-,066	,147	,170	,425**	,305**	,334**	,365**	,309**	,036	,298**	1																	
Vocabulary WAIS-III	-,162	,559**	-,227*	-,173	-,269**	-,235*	-,045	-,267**	-,301**	-,037	,020	1																
Digit Span	-,029	-,035	-,046	-,270**	-,199*	-,072	-,119	-,097	-,031	-,179	-,173	,041	1															
PMR - Letter P	,094	,157	,001	-,151	-,128	-,095	-,290**	-,271**	-,215*	-,162	-,064	,374**	,233*	1														
PMR - Letter M	,078	,101	,123	-,109	-,052	-,029	-,065	-,121	-,118	-,087	-,069	,182	,202*	,629**	1													
PMR - Letter R	,215*	,051	,007	-,276**	-,150	-,148	-,070	-,234*	-,206*	-,117	-,078	,268**	,259**	,593**	,693**	1												
Stroop, Word Card	,060	,128	-,031	-,068	-,072	-,033	-,032	,003	,004	-,057	,023	,124	,165	,103	,219*	,192*	1											
Stroop, Color Card	,048	,145	-,051	-,066	-,116	,018	-,109	-,069	,045	,084	-,026	,178	,118	,148	,270**	,189	,646**	1										
Stroop Color-Word Card	,063	,147	,014	-,041	,000	,062	-,072	-,011	,009	,092	,037	,161	,088	,098	,134	,163	,440**	,546**	1									
D2 TR	-,136	,207*	-,172	-,235*	-,240*	-,181	-,183	-,270**	-,263**	-,242*	-,302**	,163	,134	,245*	,243*	,224*	,238*	,280**	,197*	1								
D2 Tot	,004	,223	-,092	-,273*	-,291*	-,222	-,304*	-,139	-,139	-,319**	-,260*	,171	,188	,268*	,277*	,209	,292*	,328**	,328**	,927**	1							
D2 Con	-,119	,241*	-,017	-,193	-,219*	-,197*	-,208*	-,139	-,036	-,274**	-,153	,189	,021	,200*	,234*	,194	,220*	,225*	,290**	,604**	,844**	1						
2-back, total correct	,045	,303**	,012	-,118	-,220*	-,199*	-,221*	-,263**	-,170	-,062	-,075	,334**	,228*	,135	,059	,060	,114	,017	,159	,114	,105	,205*	1					
3-back, total correct	,035	,205*	-,158	-,178	-,141	-,173	-,238*	-,273**	-,088	-,034	-,345**	,155	,121	,143	,130	,158	-,087	-,090	,068	,146	,035	,124	,558**	1				
TMT-A	,117	,177	-,004	-,207*	-,258**	-,188	-,076	-,099	-,102	-,274**	-,062	,106	,297**	,133	,197*	,281**	,273**	,255**	,256**	,314**	,425**	,213*	,176	,173	1			
TMT-B	,112	,274**	-,236*	-,111	-,137	-,150	-,239*	-,233*	-,125	-,110	-,106	,275**	,082	,276**	,285**	,304**	,253*	,189	,372**	,350**	,464**	,343**	,254*	,350**	,524**	1		

BDI-II, Beck Depression Inventory-II; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; FIQ-PI, Fibromyalgia Impact Questionnaire-Physical Impairment; VAS, Visual Analogue Scale;; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality; MFE30, Memory Failures Everyday-30 items; Index; D2 TR, D2 Test of Attention, overall answer; D2 Tot, total test effectiveness; D2 Con, Concentration index; TMT, Trail Making Test

Table S6. Correlation Matrix for all of the variables included in the study adjusting for BDI-II, STAI-S and STAI-T scores

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Age (years)	1,000																						
Education level (years)	-,143	1,000																					
Years from diagnosis	,191	-,269*	1,000																				
FIQ-Total	-,147	-,042	,311	1,000																			
FIQ-PI	,064	-,249	,308*	,410*	1,000																		
VAS Pain intensity	-,046	-,160	,303*	,036	,437*	1,000																	
PSQI	,042	-,228	,281*	,106	,242	,317*	1,000																
MFE30	,011	,124	,322*	,456**	,246	,103	,236	1,000															
Vocabulary WAIS-III	-,151	,512**	-,303*	-,126	-,163	-,202	-,081	-,115	1,000														
Digit Span	,096	-,162	-,080	-,220	,009	,076	-,105	-,041	-,090	1,000													
PMR - Letter P	,129	,236	-,120	-,326*	-,273*	-,184	-,117	-,039	,497**	,285*	1,000												
PMR - Letter M	,126	,148	,084	-,117	-,171	-,128	-,133	-,045	,232	,216	,687**	1,000											
PMR - Letter R	,331*	,058	,014	-,053	-,115	-,187	-,095	,002	,193	,248	,691**	,738	1,000										
Stroop, Word Card	-,178	,163	-,098	-,080	,080	-,067	-,033	-,034	,252	,175	,250	,283	,171	1,000									
Stroop, Color Card	-,083	,216	-,130	-,179	,066	,095	,136	-,058	,246	,184	,237	,329	,146	,634**	1,000								
Stroop Color-Word Card	-,210	,107	-,062	-,193	,102	,036	,201	,087	,277	-,006	,091	,075	-,045	,399*	,478**	1,000							
D2 TR	,028	,233	-,033	-,117	,039	-,280	-,206	-,090	,164	,090	,225	,265	,181	,420*	,359*	,339*	1,000						
D2 Tot	,081	,338*	,017	-,203	,094	-,119	-,205	-,102	,201	,098	,244	,271	,198	,359*	,367*	,396*	,910**	1,000					
D2 Con	,100	,349*	,069	-,153	,172	,041	-,106	-,080	,186	-,039	,171	,222	,158	,278*	,379*	,348*	,639*	,817**	1,000				
2-back, total correct	,151	,271*	-,191	-,285*	-,344*	-,102	-,021	-,003	,237	,191	,169	,094	,116	,036	,033	,055	,042	,114	,213	1,000			
3-back, total correct	,070	,195	-,364*	,281*	,306*	-,105	,020	-,291*	,107	,047	,071	,105	,117	-,042	-,067	-,007	-,054	-,028	,094	,593**	1,000		
TMT-A	,340*	,073	,016	,053	,083	-,030	-,258	-,046	-,157	,263*	,176	,369	,426	,214	,228	,024	,463*	,382*	,229	,017	,080	1,000	
TMT-B	,220	,288*	-,138	-,185	-,135	,069	,007	-,179	,166	,090	,180	,340	,329	,325*	,271*	,286*	,419*	,439*	,351*	,278*	,318*	,533**	1,000

BDI-II, Beck Depression Inventory-II; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; FIQ-PI, Fibromyalgia Impact Questionnaire-Physical Impairment; VAS, Visual Analogue Scale;; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality; MFE30, Memory Failures Everyday-30 items; Index; D2 TR, D2 Test of Attention, overall answer; D2 Tot, total test effectiveness; D2 Con, Concentration index; TMT, Trail Making Test

* p <.05

** p <.001

ARTÍCULO 3



Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures

Olga Gelonch^{a,b}, Maite Garolera^{a,c}, Joan Valls^d, Lluís Rosselló^e, Josep Pifarré^{b,d,*}

^aClinical Research Group for Brain, Cognition and Behavior, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain

^bUniversity of Lleida, Spain

^cNeuropsychology Unit, Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain

^dInstitute of Biomedical Research of Lleida, IRB-Lleida, Spain

^eRheumatology Section, Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Unit, Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, Spain

Abstract

Background: There is evidence to suggest the existence of an executive dysfunction in people diagnosed with fibromyalgia, although there are certain inconsistencies between studies. Here, we aim to compare executive performance between patients with fibromyalgia and a control group by using subjective and objective cognitive tests, analyzing the influence of patient mood on the results obtained, and studying associations between the two measures.

Method: 82 patients diagnosed with fibromyalgia and 42 healthy controls, matched by age and years of education, were assessed using the Behavioral Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) as a subjective measure of executive functioning. A selection of objective cognitive tests were also used to measure a series of executive functions and to identify symptoms of depression and anxiety.

Results: Patients with fibromyalgia perceived greater difficulties than the control group on all of the BRIEF-A scales. However, after adjustments were made for depression and anxiety the only differences that remained were those associated with the working memory scale and the Metacognition and Global Executive Composite index. In the case of the objective cognitive tests, a significantly worse overall performance was evidenced for the fibromyalgia patients. However, this also disappeared when adjustments were made for depression and anxiety. After this adjustment, fibromyalgia patients only performed significantly worse for the interference effect in the Stroop Test. Although there were no significant associations between most of the objective cognitive tests and the BRIEF-A scales, depression and anxiety exhibited strong associations with almost all of the BRIEF-A scales and with several of the objective cognitive tests.

Conclusions: Patients with fibromyalgia showed executive dysfunction in subjective and objective measures, although most of this impairment was associated with mood disturbances. Exceptions to this general rule were observed in the impairment of working memory evidenced on the BRIEF-A scale and the inhibition impairment exhibited by the interference effect from the Stroop Test. The two types of measurement provide different yet complementary information.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Fibromyalgia is a chronic disease belonging to the group of musculoskeletal diseases. It is characterized by the presence of generalized and diffuse pain, which is generally accompanied by other symptoms such as fatigue, restless sleep, depression and cognitive disorders [1]. Although pain is the main symptom of this disease, cognitive complaints are

common in affected patients and contribute to an increased perception of disability and to this disease having a great impact on the quality of life of these patients [2].

The study of cognitive complaints associated with this disease has gained interest in recent years. These are now recognized as components of an independent symptom which must be studied as it causes patients increased suffering and discomfort [3]. Several studies have coincided in identifying the existence of cognitive dysfunction in fibromyalgia and in emphasizing problems associated with executive functions and, more specifically, with working memory processes and attentional and executive control [4–7]. However, some authors have failed to find such impaired performance in

* Corresponding author at: Universitat de Lleida, C/ Montserrat Roig num 2, 25008 Lleida, Spain. Tel.: +973 702400; fax: +973 702425.

E-mail address: pifarre1@comll.cat (J. Pifarré).

these components [8–10], while others have even concluded that the cognitive dysfunction observed in these patients could be explained by concurrent symptoms of depression [11,12].

The executive function construct includes an extensive variety of cognitive processes including: inhibition, impulse control, working memory, affect regulation, motivation, planning, organization, decision-making, judgment, monitoring, problem-resolution, hypothesis generation, abstract thought and cognitive flexibility [13,14]. Research on executive functions has linked the presence of executive dysfunction to performance in day-to-day activities and shown that executive dysfunction may significantly contribute to functional difficulties [15,16].

Executive functions have traditionally been assessed through the use of objective cognitive tests, with this requiring the breakdown of these executive functions into their different cognitive processes in order to identify which have been conserved and which have been impaired. However, in clinical practice, it has been shown that the breakdown of this complex cognitive process is artificial. Studies performed with patients suffering from neurological conditions have revealed that objective cognitive tests of executive performance largely fail to collect the integrated, multidimensional, priority-based decision-making that is often demanded in real world situations, exhibit poor ecologic validity, and do not identify executive disorders in day-to-day functioning [17–24]. However, another way to evaluate executive functions is through daily functioning questionnaires; these are subjective evaluations that are usually administered to patients, and/or their relatives, and that have shown greater sensitivity than objective cognitive tests for reflecting everyday situations. In fact, subjective and objective measurements of executive functions seem to evaluate different processes: objective cognitive tests may assess underlying executive abilities, while the daily functioning questionnaires assess the application of these abilities in daily life [25].

One daily functioning questionnaire that has acquired significant importance in recent years is the Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version (BRIEF-A) [26], which measures problems in executive functions. This is a subjective measure, as it uses self-reported information to assess the impact of an individual's perceived executive functioning on their day-to-day behavior. The inventory has been validated in an extensive variety of populations and has shown a number of good psychometric properties. Studies using this scale have shown that it offers a useful way to assess and detect executive dysfunction in patients with ADHD, schizophrenia, mild cognitive impairment, traumatic brain injury, hypersexuality and eating disorders, and in those who are pathological gamblers and ecstasy consumers, among others [14,27–33].

Our primary aim was to determine whether there were significant differences between patients suffering from fibromyalgia and controls with respect to a series of subjective and objective measures of executive functions and then to analyze

the influence of patient mood on performance in certain specific measures. We were also interested in exploring associations between the different components of the subjective and objective measures used in the study in order to understand the relationships between them and to know whether both approaches could be applied to provide useful and complementary information. Our hypothesis was that patients with fibromyalgia would perform significantly worse than the control group in subjective and objective tests of executive functions and that mood symptoms would exhibit associations with the performance of both measurement strategies. We also hypothesized that we would find a lack of significant associations between subjective and objective measures.

2. Method

2.1. Participants

We carried out a cross-sectional, case–control observational study in which we invited 100 patients who had been diagnosed with fibromyalgia to participate. Of these, 18 were excluded (3 decided not to participate, 7 were ineligible because they did not meet the entry criteria and another 8 subsequently revoked their consent). Our sample population finally consisted of 82 women diagnosed with fibromyalgia who were recruited from the Fibromyalgia Unit of the Hospital Santa Maria of Lleida and who met the classification criteria of the American College of Rheumatology [21]. Recruitment was performed between August 2012 and November 2014. The exclusion criteria were: (a) a history of neurological disorders; (b) a history of diagnosed psychotic spectrum; (c) a current major depressive episode; (d) a history of dependence on psychoactive substances; (e) a low estimated IQ, with a standard score of less than 85 according to the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd edition), WAIS-III [34]; (f) ongoing treatment with antipsychotic drugs, (g) cognitive global impairment at the dementia level, with a score of ≤ 24 on the Mini Mental State Examination [35]; and (h) the diagnosis of other chronic autoimmune rheumatic diseases. The control group consisted of 42 healthy female volunteers who were recruited from non-healthcare community settings and matched with the patient group by age and years of education at a ratio of 2:1. The exclusion criteria were the same as for the patient group, with the addition of the presence of any rheumatologic diagnosis and also of any psychiatric disease. The study was approved by the hospital's institutional ethics committee (Hospital Universitari Arnau de Vilanova – CEIC 1068) and the research was carried out in accordance with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from each participant prior to their participation in the study.

2.2. Clinical measures

2.2.1. Subjective assessment of executive function

A subjective assessment of problems of executive functions was conducted by applying the BRIEF-A scale, which is a self-administered, standardized questionnaire

whose aim is to identify problems in everyday life that can be attributed to executive dysfunction [26]. BRIEF-A provides a combined score for executive function, the Global Executive Composite (GEC) and two indices: the Behavioral Regulation Index, which includes four subscales (Inhibit, Shift, Emotional Control and Self-monitor), and the Metacognition Index, which includes five subscales (Initiate, Working Memory, Plan/Organize, Self-monitor and Organization of Materials). This questionnaire also includes 3 validity scales that indicate whether respondents tend: to have an unusually negative response style (Negativity scale); to report highly unusual symptoms (Infrequency scale); or to answer similar items in an inconsistent manner (Inconsistency scale). A Negativity scale raw score of 6 or higher indicates a high degree of negativity, an Infrequency scale raw score of 3 or higher evidences atypical responses, and an Inconsistency scale score of 8 or higher suggests the presence of inconsistent responses. The BRIEF-A scale uses T scores for which the mean value for the normative population is fixed at 50, the standard deviation is 10, and higher scores indicate worse performances.

2.2.2. Objective cognitive assessment

For the objective cognitive assessment, we selected a group of neuropsychological instruments that had been used to measure various components of executive functions.

2.2.2.1. Phonological fluency. We used a phonological verbal fluency test that measured the spontaneous production of words beginning with the letters P, M and R within a time limit of 60 s for each letter. This provided information about the ability of the updating function. Proper nouns, repetitions and variations were not admitted. In the original English language version of this test, F, A, and S were the letters most commonly used, but in the Spanish version, the letters P, M and R are used [36]. The score was the sum of all the admissible words.

2.2.2.2. Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). - This is another test which assesses working memory, but also sustained attention, auditory processing speed, calculation ability and stimulus competition filtering skill [37]. The subjects added up consecutive numbers ranging from 1 to 9 presented by an auditory tape and responded orally by giving their sum. As each digit was presented, the patients added this number to the one presented before it. The presentation rates were 3.0 s in trial 1 (PASAT 3.0) and 2.0 s in trial 2 (PASAT 2.0). The score for each trial was given by the number of correct responses to 60 different combinations.

2.2.2.3. N-back paradigm. This task assesses working memory and requires relevant pieces of information to be maintained and constantly updated. It was performed with the aid of a computer and the subjects were required to monitor a continuous sequence of digits and to respond whenever the stimulus presented was the same as the one

presented in previous trials, in which n was either 2 (2-back condition) or 3 (3-back condition) [38]. The participants were instructed to respond to the correct answer as quickly and accurately as possible by pressing the computer spacebar key. Each trial consisted of a stimulus, which was presented for 500 milliseconds, followed by an interstimulus interval of 1500 milliseconds. After this period, the next stimulus was presented. In each block, a series of black numbers, ranging from zero to nine, were randomly presented in the centre of a gray background. There were 30 stimuli within each condition, 6 of which were the correct targets. Each block consisted of a 2-back condition followed by a 3-back condition, with each one being presented three times. The outcomes were the total number of correct responses for each condition.

2.2.2.4. Trail Making Test. The Trail Making Test is a set of visual search and sequencing tasks involving motor speed, attention and the ability to alternate between categories (set-shifting) [39]. In TMT-A, subjects were asked to connect consecutive numbers (e.g., 1-2-3), whereas in TMT-B, they had to alternate between consecutive numbers and letters (e.g., 1-A-2-B). The scores were based on the amount of time taken to complete each part of the test. We were specifically interested in evaluating the set-shifting ability and to do this we calculated a derived score based on the difference between the score TMT-B and TMT-A scores.

2.2.2.5. Stroop Color and Word Test. The Stroop Color and Word Test [40] was used to assess interference inhibition ability. The test consists of using a Word Card with 100 color words (red, blue and green) printed in black ink, a Color Card with 100 Xs printed in blue, red or green ink, and a Color-Word Card with 100 names of colors printed in incongruent colors. Participants are asked to read the words (on the Word Card) or to name the ink color (on the Color Card and Color-Word Card), as quickly as possible and within a time limit of 45 s. We assessed the inhibition ability by calculating the interference effect as the number of correct responses given in the Color-Word Card test minus the number of correct responses in the Color Card test.

2.2.2.6. Wisconsin Card Sorting Test. The computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test-64 [41,42] was used to assess abstract reasoning and the ability to change cognitive strategies in response to changing environmental contingencies. The participants were asked to sort a series of cards bearing simple stimuli that were characterized by three relevant categories (color form, and number) and to relate them to four reference cards. The rules for correctly sorting the cards were modified during the test (every time that the participant achieved 10 consecutive hits in a certain category). We used the total number of categories achieved as a measure of abstract reasoning and the total number of perseverative errors as a measure of cognitive flexibility. The number of categories achieved corresponded to the number

of runs of 10 correct responses and the number of perseverative errors was given by the total number of times that the subject failed to change their sorting strategy after receiving negative feedback.

2.2.2.7. WAIS-III-R Vocabulary subtest. We used the scaled score from the vocabulary subtest of the Weschler-III scale [34] as a measure of premorbid intelligence. The participants were required to provide definitions of words presented in order of increasing difficulty.

2.2.3. Mood assessment

The Spanish version of the Beck Depression Inventory (second edition: BDI-II) [43,44] was used to assess the intensity of depressive symptoms. The BDI-II consists of 21 items that assess emotional, behavioral and somatic symptoms associated with depression. In this test, the scores range from 0 to 63, with higher scores indicating greater depressive symptoms.

The Spanish version of the State–Trait Anxiety Inventory (STAI) [45,46], was used to evaluate the intensity of anxiety. This consists of two subscales, each composed of 20 items. The State subscale measures anxiety related to a specific situation or time-period (at the moment of questionnaire completion), while the Trait subscale measures relatively stable anxiety. The total scores range from 20 to 80 for each subscale, with higher scores indicating greater levels of anxiety.

2.3. Statistical analysis

We used the SPSS 16 program for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL) to perform our statistical analyses. We analyzed whether there were differences between the two groups in terms of age, years of education, premorbid intelligence and mood disturbances, using the Student's t test. We used multivariate analysis of variance (MANOVA) to establish the presence or absence of differences between the 2 groups for the BRIEF-A scale and also in the cognitive tests. We subsequently performed post-hoc univariate analysis and measured the size of the effect using the eta-squared coefficient (η^2), in which values of >0.01 , >0.06 and >0.14 were respectively defined as small, medium and large. We then repeated the multivariate analyses using BDI-II and STAI scores as covariates.

For the cognitive measures, we calculated standard normal Z-scores for fibromyalgia patient data based on our own control data and averaged these Z-scores to obtain the level of impairment. Individual Z-scores were calculated by the following formula: $Z = (\text{value}_{\text{patient}} - \text{mean}_{\text{controls}})/\text{SD}_{\text{controls}}$. The BRIEF-A scores were converted into T scores, and T scores ≥ 65 were considered clinically elevated [26]. Then, we calculated the percentage of participants in each group who presented clinically elevated scores for this measure. We also used the Fisher's exact test to compare the results obtained for the 2 groups. We computed Pearson correlations to analyze the associations between the BRIEF-A subscales and the

cognitive tests, and between these measures and BDI-II and STAI. Statistical significance was declared at $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Sample characteristics

There were no significant differences between the two groups in terms of age, years of education or premorbid intelligence. However, the 2 groups differed significantly in their scores on the BDI-II and STAI scales ($p < 0.001$). The fibromyalgia patients exhibited higher scores on both scales, with a significant higher incidence of symptoms associated with depression and anxiety than the control group (Table 1).

3.2. Inter-group analyses for BRIEF-A

No subjects had elevated scores on the Infrequency and Inconsistency scales. The Negativity scale was elevated for 45 patients from the fibromyalgia group (54% of the patients in this group), whereas none of the control group showed elevated scores on this scale. The high scores registered on the Negativity scale for the fibromyalgia group may be related to the known negative response pattern of these patients, which is associated with high psychiatric comorbidity rates, rather than to a lack of validity of their responses to this questionnaire. We found strong associations between the Negativity scale score and BDI-II ($r = 0.75$, $p < .001$), STAI State ($r = 0.66$, $p < .001$) and STAI Trait ($r = 0.66$, $p < .001$). For all of these reasons and as none of the protocols produced elevated scores on any of the other validity scales, we chose to include these subjects in the subsequent statistical analyses.

The overall MANOVA for the BRIEF-A subscales revealed significant differences between the fibromyalgia patients and the control group, with a Wilks $\lambda = 0.437$, $F(11.933)$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.56$, showing greater dysfunction amongst the fibromyalgia patients. Adding the BDI-II and STAI scores as a covariate in the multivariate analysis attenuated the effect of size but did not change the overall

Table 1
Demographic and clinical characteristics for patients with fibromyalgia and controls.

	Fibromyalgia patients (n = 82)		Controls (n = 42)		<i>P</i>
	M	SD	M	SD	
Age (years)	45.24	5.31	45.88	6.30	.55
Education (years)	10.39	2.72	11.17	2.70	.13
WAIS-III Vocabulary ^a	10.48	3.70	11.21	1.60	.22
BDI-II	24.93	12.05	5.45	5.65	<.001
STAI State	36.55	11.26	16.59	9.19	<.001
STAI Trait	35.48	11.11	12.54	8.201	<.001

WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd version; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; STAI = State–Trait Anxiety Inventory.

^a Data are presented in mean scaled scores.

Table 2

Means, standard deviations and group differences on BRIEF-A adjusted for BDI-II and STAI State and trait scores.

BRIEF-A subscales	Fibromyalgia patients (n = 82)		Controls (n = 42)		p	η^2
	M	SD	M	SD		
Inhibit	60.9	10.01	47.0	6.17	.17	.01
Shift	67.8	11.83	52.5	9.83	.56	.003
Emotional Control	68.2	12.25	54.2	11.25	.50	.004
Self-Monitor	59.13	11.70	51.1	9.31	.70	.001
Initiate	67.7	10.50	48.5	9.34	.07	.02
Working Memory	73.0	11.57	51.4	11.61	.002	.07
Plan/Organize	71.4	10.87	57.5	10.46	.77	.001
Task Monitor	52.9	9.09	43.9	6.96	.89	.000
Organization of Materials	53.7	11.82	46.9	9.03	.89	.000
Behavior Regulation Index	67.5	10.92	51.7	8.90	.49	.004
Metacognition Index	68.15	11.13	49.8	9.17	.03	.04
Global Executive Composite	68.7	10.10	50.2	8.65	.03	.04

pattern of the results obtained, with a Wilks $\lambda = 0.829$ and $F(1.843)$, $p = 0.05$, $\eta^2 = 0.17$. Within the MANOVA, the omnibus univariate tests were significant for the Working Memory subscale ($p = 0.002$), Metacognition Index ($p = 0.036$) and Global Executive Composite Index ($p = 0.037$), with a medium effect size for the Working Memory subscale and a small effect size for the Metacognition and Global Executive Composite Index (Table 2). When we also considered age and education, in addition to BDI-II and STAI scores, as potentially confounding variables in the multivariate inter-group analysis, a borderline p-value was observed: Wilks $\lambda = 0.833$ and $F(1.758)$, $p = 0.065$, which was attributable to the consequent unnecessary loss of statistical efficiency in the variability estimation. Even so, when we specifically considered individual subscales, the results obtained were similar in terms of their statistical significance.

To further investigate the clinical context, we examined the percentage of individuals in each of the 2 groups who had clinically elevated scores: with T scores of 65 or more [26]. In the fibromyalgia group, more than half of the subjects exhibited clinically elevated scores on six (Inhibit, Shift, Emotional Control, Initiate, Working Memory and Plan) of the nine subscales. In contrast, in the control group, the Plan subscale was the one that contained the highest proportion of subjects with clinically elevated scores (24%), while the other scales showed lower proportions (0–16.7%). Comparisons between the 2 groups for the percentage of participants with clinically elevated scores revealed significant differences for all of the scales except that relating to Organization of Materials (Table 3).

3.3. Inter-group analyses for the objective cognitive measures

The MANOVA for the objective cognitive tests also revealed significant differences between the 2 groups (Wilks $\lambda = 0.751$, $F(3.895)$, $p = <0.001$, $\eta^2 = 0.249$), although these disappeared after adjusting for the BDI-II and STAI measures; the overall MANOVA was non-significant (Wilks

Table 3

Prevalence rate comparisons for the percentage of individuals with clinically elevated BRIEF-A scores.

BRIEF-A subscales	Fibromyalgia patients (n = 82)	Healthy controls (n = 42)	p
Inhibit	35.7	2.4	<.001
Shift	63.1	16.7	<.001
Emotional Control	60.7	16.7	<.001
Self-Monitor	23.8	4.8	.005
Initiate	60.7	4.8	<.001
Working Memory	76.2	16.7	<.001
Plan/Organize	71.4	23.8	<.001
Task Monitor	13.1	0	.009
Organization of Materials	13.1	7.1	.24
Behavior Regulation Index	61.9	7.1	<.001
Metacognition Index	57.14	4.76	<.001
Global Executive Composite	59.52	2.38	<.001

Clinically elevated BRIEF-A score = T-scores ≥ 65 [26].

$\lambda = 0.841$, $F(1.357)$, $p = 0.19$, $\eta^2 = 0.159$). Despite the results of the MANOVA, we applied a univariate test to study each measure independently and to assess in more detail some of the measures which had previously been reported to have significant associations [7,47]. We only found significant differences between the groups for the interference effect from the Stroop Test, which exhibited a small size effect ($p = 0.03$, $\eta^2 = 0.05$ (Table 4).

3.4. Associations between BRIEF-A and objective cognitive measures

An analysis of the associations between scores for objective cognitive measures and BRIEF-A scale scores in the group of fibromyalgia patients showed a significant negative correlation for a 3-back test with several BRIEF-A scales; these included: Inhibit ($r = -0.34$, $p = 0.003$), Shift

Table 4

Z scores and group differences on neuropsychological measures adjusted for BDI-II score and STAI-State and trait scores.

	Fibromyalgia patients (n = 84)		Controls (n = 42)		p	η^2
	m	SD	m	SD		
z PMR	-0.37	0.74	-0.006	0.96	.37	.007
z PASAT 3.0	-1.09	1.72	0.07	0.99	.09	.03
z PASAT 2.0	-1.05	1.70	0.04	0.97	.16	.02
z 2-back	-0.81	1.60	-0.002	1.01	.54	.003
z 3-back	-0.55	1.07	0.03	0.98	.45	.005
z TMT B-A	0.11	0.64	-0.01	1.01	.80	.001
z SCWT, Interference Task	-0.60	0.64	-0.01	1.01	.03	.05
z WCST categories	1.44	8.35	-0.008	1.01	.18	.02
z WCST persever. responses	0.22	0.96	-0.01	1.01	.98	.000

PMR = Phonemic verbal fluency test; PASAT3 = Paced Auditory Serial Addition Test version 3; PASAT2 = Paced Auditory Serial Addition Test version 2; TMTB-A = Trail Making Test, total difference part B minus part A; SCWT, Stroop Word and Color Test; WCST categories = Wisconsin Card Sorting Test, total categories accomplished; WCST persever responses = Wisconsin Card Sorting Test, total perseverative responses.

Table 5

Spearman correlations between BRIEF-A scales and neuropsychological measures for fibromyalgia patients.

	PMR	PASAT 3.0	PASAT 2.0	2-back	3-back	TMT B-A	SCWT Interf. T.	WCST categ	WCST per resp
Inhibit	.01	.00	.01	.22	-.337**	.15	.10	-.15	-.13
Shift	-.13	-.15	-.07	-.19	-.251*	.12	.06	-.17	-.02
Emotional Control	-.05	-.01	.04	-.06	-.14	-.01	-.09	-.06	-.05
Self-Monitor	-.06	.05	.07	-.12	-.12	-.04	.02	-.08	-.05
Initiate	-.17	-.08	-.07	-.18	-.233*	.15	.03	-.14	.17
Working Memory	-.12	-.09	-.05	-.18	-.295**	.07	.00	-.245*	-.01
Plan/Organize	-.15	-.04	-.03	-.19	-.248*	.00	.00	-.15	.00
Task Monitor	.13	-.01	.04	.08	-.09	.00	.07	-.11	.07
Organization of Mat.	.04	.08	.08	.13	.05	-.09	.08	-.11	-.04
Behavior Regulation I.	-.11	-.08	-.05	-.20	-.268*	.09	-.03	-.15	-.05
Metacognition Index	-.01	-.11	-.05	-.09	-.236*	.17	-.03	-.22	.06
Global Exec Comp.	-.12	-.01	.00	-.12	-.18	.03	.01	-.20	.01

PMR = Phonemic verbal fluency test; PASAT3 = Paced Auditory Serial Addition Test version 3; PASAT2 = Paced Auditory Serial Addition Test version 2; TMTB-A = Trail Making Test, total difference part B minus part A; SCWT Interf. T. = Stroop Word and Color Test, Interference Task; WCST categ = Wisconsin Card Sorting Test, total categories accomplished; WCST per resp = Wisconsin Card Sorting Test, total perseverative responses.

* p < .05.

** p < .001.

($r = -0.26$, $p = 0.03$), Initiate ($r = -0.23$, $p = 0.04$), Working memory ($r = -0.28$, $p = 0.009$), and Plan scale ($r = -0.25$, $p = 0.03$), as well as for the Behavioral Regulation Index ($r = -0.27$, $p = 0.01$) and Metacognition Index ($r = -0.24$, $p = 0.04$). We also identified significant negative associations between the WCST-categories score, an objective cognitive measure, and the Working Memory scale from BRIEF-A ($r = -0.24$, $p = 0.03$) (Tables 5 and 6).

4. Discussion

On examining executive functioning in patients with fibromyalgia using subjective self-report measures and objective cognitive tests, we initially found significant differences with respect to the control group. Fibromyalgia patients generally exhibited worse levels of performance, although many of the differences appeared to be influenced by mood disturbances, since most of them disappeared after adjusting for depression and anxiety.

As expected, fibromyalgia patients exhibited higher scores than the control group for measurements of mood symptoms related to depression and anxiety. These results agree with the vast majority of studies undertaken with patients suffering from fibromyalgia; this would therefore seem to be a common feature in these patients [48–51]. The influence of mood symptoms in subjective ratings of cognitive functioning has also been reported in other populations. This has occurred in both subjective measures of general cognitive functioning [52–55] and in subjective measures of executive performance using BRIEF-A, in which they were the strongest predictors of subjective executive dysfunction [56,57]. Our results also paralleled those presented in the original validation of BRIEF-A, which reported a significant association between this scale and both the Beck Depression Inventory II and State–Trait Anxiety Inventory [26].

In the case of specific results relating to subjective measures, we found significant differences between groups for all of the BRIEF-A scales. This led us to conclude that these patients probably presented impaired executive functioning in their daily lives. However, when we wanted

Table 6

Spearman correlations between BRIEF-A scales and neuropsychological measures for controls.

	PMR	PASAT 3.0	PASAT 2.0	2-back	3-back	TMT B-A	SCWT Interf. T.	WCST categ	WCST per resp
Inhibit	-.21	-.33*	-.28	.73	-.11	-.02	-.03	-.35*	.05
Shift	-.06	-.02	-.12	-.05	-.16	.28	-.05	-.21	.11
Emotional Control	-.05	.03	-.05	.14	-.02	.04	.00	-.27	-.05
Self-Monitor	-.01	-.19	-.28	.05	-.12	.23	.02	-.19	.18
Initiate	-.09	-.08	-.19	.17	-.07	.15	.14	-.02	.27
Working Memory	-.27	.02	-.09	.06	-.08	.23	.13	-.13	.14
Plan/Organize	-.08	-.28	-.14	.04	-.03	.29	.04	-.15	.10
Task Monitor	-.09	-.15	-.21	.11	-.12	-.02	.27	-.28	.31*
Organization of Mat.	-.19	-.37*	-.28	.03	-.22	.19	.25	-.07	.15
Behavior Regulation I.	-.09	-.08	-.22	.10	-.04	.15	.18	-.27	.11
Metacognition Index	-.16	-.16	-.22	.06	-.08	.21	.23	-.25	.31*
Global Exec Comp.	-.19	-.18	-.23	.05	-.17	.24	.12	-.29	.16

* p < .05.

to separate the influence of mood on executive performance, we found that most of the perceived executive dysfunctions disappeared, leaving only differences between groups associated with the Working Memory Scale. As a result, these patients reported experiencing significant problems relating to this ability that were independent of the severity of their mood symptoms. These results were in line with those of several other neuroimaging studies and add to growing evidence that fibromyalgia patients tend to exhibit several abnormalities in their frontoparietal networks which, in turn, affect their working memory processes [58,59]. Functional impairment in these brain regions has also been widely associated with pain, anxiety and depression: symptoms that often occur together in people diagnosed with fibromyalgia [60–62].

The results for the objective cognitive tests were similar to those previously described, with there being significant differences between groups for all of the tests. The worst initial performances were associated with fibromyalgia patients, although most of the observed differences disappeared when we adjusted for depression and anxiety. In this case, once we had made adjustments for mood symptoms, the significantly worse performances by fibromyalgia patients only persisted for interference inhibition ability in the Stroop Test. No differences were identified between the other executive functions evaluated: updating, cognitive flexibility, working memory, abstract reasoning and shifting, once mood-related symptoms had been isolated. These results were in line with those cited in recent publications on fibromyalgia and chronic pain by authors such as Cherry et al. [47]. These authors also pointed to impairment of cognitive inhibition but not of either cognitive flexibility or verbal fluency in their sample of fibromyalgia patients, who were all assessed using objective cognitive measures. Glass et al. [63], who used neuroimaging, also identified altered brain activity in response to a motor inhibition task in the group of patients with fibromyalgia. The study by Mercado et al. [64] followed similar lines, with the authors reporting that fibromyalgia patients experienced specific problems of cognitive inhibition when they were assessed using an emotional Stroop task and event-related potentials. Finally, Berryman et al. [65], who carried out a systematic review and made a meta-analysis of executive function in people with chronic pain, also found evidence of minor to moderate impairment in response inhibition.

The impaired cognitive inhibition mechanisms identified in the fibromyalgia patients was compatible with the hypothesis of hypervigilance to pain and to pain-related information that has already been extensively described in this population. This points to the existence of an attentional bias toward negative information and to difficulties in inhibiting thoughts that prevent fibromyalgia patients from carrying out other daily tasks [66,67].

Our results failed to identify any significant differences between objective cognitive measures of working memory after adjusting for depression and anxiety. This was in line

with some previous studies which revealed that mood could explain the observed cognitive impairment [10–12]. Even so, our results differed from others that had reported impairments in working memory in fibromyalgia patients assessed using objective cognitive tests [6,68,69]. Such differences may, however, have been attributable to the different configurations of the samples used in the studies, given that depressive symptomatology was an exclusion criterion in some of them. This is particularly noteworthy considering that the severity of depression in our sample was moderate or even severe.

Moreover, in the same way that we found some different results using subjective and objective measurements of executive functions, we also found a general lack of extensive significant associations between the two types of measures. The exception to this general tendency was the 3-back test, which correlated with several BRIEF-A scales and indices. The lack of extensive significant association between the two types of measures was expected and was in line with results obtained from several other studies; this would perhaps suggest that the subjective and objective measures could, in fact, measure different constructs [29,30,70]. In this regard, it should perhaps be added that several researchers have previously highlighted the fact that objective cognitive tests are designed to assess an isolated aspect of behavior, separating it from the influence that other variables might have on the same behavior. On the other hand, subjective measures, such as BRIEF-A, tend to evaluate the application of these skills in daily life, which often includes their interaction with an environment characterized by complex and multifactorial demands [25,71,72]. All of these results support the combined use of both types of measures to provide more comprehensive information about these patients. Special mention must also be made of the associations identified between the 3-back test and several BRIEF-A scales and indices. These may point to the 3-back test being an objective cognitive task with a high cognitive load that probably does not only evaluate a single, isolated aspect of working memory, but also the inhibition, shift, initiation and planning abilities measured by BRIEF-A. In this regard, similar results were found by Garcia-Molina et al. [20] in a study that was conducted with a group of individuals with moderate-to-severe TBI. They identified a limited number of associations between BRIEF-A and objective cognitive measures. The exception to this general situation was found with the Letter-Number Sequencing test, a working memory measure which correlated with many of the BRIEF-A scales and indices. More research is clearly needed in this area in order to elucidate the relations between objective cognitive measures of working memory and the different BRIEF-A scales.

Regardless of the possible reasons for the impairment of executive performance, we were also interested in knowing the clinical relevance of the perceived functioning in our sample and analyzed the percentage of individuals in each

group who reported clinically elevated BRIEF-A scores. In this case, we found that the clinical impact was significant. It revealed considerable differences between groups, with more than half of the fibromyalgia patients having experienced problems with: their control impulses (Inhibit scale); their ability to think flexibly and/or to accept different ways of solving problems (Shift scale); their ability to modulate emotional responses appropriately (Emotional Control scale); their ability to start tasks and/or to create problem-solving strategies (Initiative scale); their ability to hold in mind and simultaneously manipulate information (Working Memory scale); and their ability to anticipate future events and set goals (Plan scale). These results should be taken into account, because they demonstrate that fibromyalgia patients experience all of these problems in their daily lives and that it is very difficult to dissociate them from their mood. This perceived executive dysfunction would also probably have an impact on their social, occupational and emotional performances, which would include poorer treatment adherence.

Several of the current limitations of this study need to be addressed. First, it may include a potential selection bias, given that it was not possible to randomize the selection of participants. Instead, it was the subjects themselves who decided whether or not to participate in the study. It is, however, worth mentioning that refusal to participate in the study was minimal, both among patients and members of the control groups. Further, there was similarly only a minor loss of cases during the assessment process. The high presence of depressive and anxiety symptoms in the group of fibromyalgia patients was also a limiting factor in this study, given its observational nature. Even so, we consider that it probably provides a faithful reflection of the current reality of fibromyalgia patients. However, for this reason, we would propose larger observational studies that should also include fibromyalgia patients who are not suffering from depression. Another limitation may be the high proportion of fibromyalgia patients with high scores in the Negativity scale of BRIEF-A, which was one of the three validity scales for this measure. However, as that none of the subjects scored highly on the other validity scales, we related the high level of negativity to the severity of the depressive symptoms reported by many fibromyalgia patients. Another limitation worth highlighting was the lack of control over the medication that the patients were taking. Although we excluded patients who were taking antipsychotic medication, others receiving treatment with anxiolytic agents and antidepressants were included in the study. It is, however, important to note that when patients were receiving treatments including anxiolytics, these were only administered at low doses. Finally, it must be underlined that this study has not included in its analysis the influence of other relevant symptoms of fibromyalgia, such as the degree of pain, fatigue or sleep disorder, all of which can also affect cognitive functions. These factors should also be considered in future studies.

5. Conclusions

Using a combination of subjective and objective measures, we found that patients with fibromyalgia showed impairment in some components of their executive functions. The main functions affected were working memory and inhibition, and the effects noted could not be explained by mood. We would argue that subjective and objective measures can provide useful and complementary information to help us understand the scope of the executive dysfunction often exhibited by these patients. Mood disturbances, which tend to be very frequent in this disease, contribute to a worsening of the global executive dysfunction suffered by these patients and have a negative impact on their daily functioning. These results underscore the need to design and implement clinical interventions to address impaired cognitive functioning in these patients and to intervene on both the cognitive and mood levels in order to improve their functionality.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgment

We would like to thank the patients who accepted to participate in the study. We are also grateful to all colleagues of the fibromyalgia unit in GSS-Hospital Universitari de Santa Maria de Lleida (Spain).

References

- [1] Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Katz R, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600–10, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20140>.
- [2] Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Susan C, Abetz L, et al. Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Educ Couns* 2008;73:114–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>.Patient.
- [3] Schmidt-Wilcke T, Wood P, R. Lürding. Cognitive impairment in patients suffering from fibromyalgia. An underestimated problem. *Schmerz* 2010;24:46–53, <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-009-0872-8>.
- [4] Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, Buela-Casal G. Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychol Health* 2011;26:765–80, <http://dx.doi.org/10.1080/08870446.2010.493611>.
- [5] Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:299–311, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002>.
- [6] Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2125–33, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1).
- [7] Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Calandre EP, Delgado-Rodríguez A, Bechara A. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:113–22, <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/acp014>.

- [8] Shmygalev S, Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Marcus H, Jübner M, Sabatowski R, et al. Assessing cognitive and psychomotor performance in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain Ther* 2014, <http://dx.doi.org/10.1007/s40122-014-0028-0>.
- [9] Walitt B, Roebuck-Spencer T, Bleiberg J, Foster G, Weinstein A. Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2008;28:561–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-007-0487-2>.
- [10] Sletvold H, Stiles TC, Landrø NI. Information processing in primary fibromyalgia, major depression and healthy controls. *J Rheumatol* 1995;22:137–42.
- [11] Suhr J a. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2003;55:321–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00628-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00628-1).
- [12] Landrø N, Stiles T, Sletvold H. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *J Psychosom Res* 1997;42:297–306.
- [13] Lezak MD. Neuropsychological assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2004.
- [14] Reid RC, Karim R, McCrory E, Carpenter BN. Self-reported differences on measures of executive function and hypersexual behavior in a patient and community sample of men. *Int J Neurosci* 2010;120:120–7, <http://dx.doi.org/10.3109/00207450903165577>.
- [15] Martyr A, Clare L. Executive function and activities of daily living in Alzheimer's disease: a correlational meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:189–203, <http://dx.doi.org/10.1159/000338233>.
- [16] Lewis MW, Babbage DR, Leathem JM. Assessing executive performance during cognitive rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* 2011;21:145–63, <http://dx.doi.org/10.1080/09602011.2010.543867>.
- [17] Burgess PW, Alderman N, Evans J, Emslie H, Wilson BA. The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:547–58.
- [18] Chaytor N, Temkin N, Machamer J, Dikmen S. The ecological validity of neuropsychological assessment and the role of depressive symptoms in moderate to severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:377–85, <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617707070592>.
- [19] Barkley RA, Fischer M. Predicting impairment in major life activities and occupational functioning in hyperactive children as adults: self-reported executive function (EF) deficits versus EF tests. *Dev Neuropsychol* 2011;36:137–61, <http://dx.doi.org/10.1080/87565641.2010.549877>.
- [20] García-Molina A, Tormos JM, Bernabeu M, Junqué C, Roig-Rovira T. Do traditional executive measures tell us anything about daily-life functioning after traumatic brain injury in Spanish-speaking individuals? *Brain Inj* 2012;26:864–74, <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2012.655362>.
- [21] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330203>.
- [22] Bombín-González I, Cifuentes-Rodríguez A, Climent-Martínez G, Luna-Lario P, Cardas-Ibáñez J, Tirapu-Ustároz J, et al. Ecological validity and multitasking environments in the evaluation of the executive functions. *Rev Neurol* 2014;59:77–87.
- [23] Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 1991;114(Pt 2):727–41.
- [24] Goldberg E, Podell K. Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:56–68, [http://dx.doi.org/10.1076/1380-3395\(200002\)22:1;1-8;FT056](http://dx.doi.org/10.1076/1380-3395(200002)22:1;1-8;FT056).
- [25] McAuley T, Chen S, Goos L, Schachar R, Crosbie J. Is the behavior rating inventory of executive function more strongly associated with measures of impairment or executive function? *J Int Neuropsychol Soc* 2010;16:495–505, <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617710000093>.
- [26] Roth RM, Isquith PK, Gioia GA. Behavioral Rating Inventory of Executive Function—Adult Version. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.; 2005.
- [27] Roth RM, Saykin AJ. Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:83–96, [http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X\(03\)00112-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X(03)00112-6) [ix].
- [28] Power BD, Dragović M, Rock D. Brief screening for executive dysfunction in schizophrenia in a rehabilitation hospital. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:215–22, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11060145>.
- [29] Rabin LA, Roth RM, Isquith PK, Wishart HA, Nutter-Upham KE, Pare N, et al. Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:721–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2006.08.004>.
- [30] Løvstad M, Funderud I, Endestad T, Due-Tønnessen P, Meling TR, Lindgren M, et al. Executive functions after orbital or lateral prefrontal lesions: neuropsychological profiles and self-reported executive functions in everyday living. *Brain Inj* 2012;26:1586–98, <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2012.698787>.
- [31] Reid RC, McKittrick HL, Davtian M, Fong TW. Self-reported differences on measures of executive function in a patient sample of pathological gamblers. *Int J Neurosci* 2012;122:500–5, <http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2012.673516>.
- [32] Hadjieffyvoulou F, Fisk JE, Montgomery C, Bridges N. Self-reports of executive dysfunction in current ecstasy/polydrug users. *Cogn Behav Neurol* 2012;25:128–38, <http://dx.doi.org/10.1097/WNN.0b013e318261459c>.
- [33] Ciszewski S, Francis K, Mendella P, Bissada H, Tasca GA. Validity and reliability of the Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adult Version in a clinical sample with eating disorders. *Eat Behav* 2014;15:175–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eatbeh.2014.01.004>.
- [34] Wechsler D. WAIS-III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. Madrid: TEA Ediciones; 1999.
- [35] Folstein MF, Folstein SEMP. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [36] Artiola L, Hermosillo D, Heaton R, Pardee R. Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en Español. Tucson: m Press; 1999.
- [37] Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44:367–73.
- [38] Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:46–59, <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20131>.
- [39] Reitan RM. Validity of Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–6.
- [40] Golden C. Stroop Color and Word Test: a manual for clinical and experimental uses. Chicago, Illinois: Skoelting; 19781–32.
- [41] Heaton R. Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa (FL): Psychological Assessment Resource Inc.; 1981.
- [42] Greve KW. The WCST-64: a standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol* 2001;15:228–34, <http://dx.doi.org/10.1076/clin.15.2.228.1901>.
- [43] Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 1996;67:588–97, http://dx.doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13.
- [44] Magán I, Sanz J, García-Vera MP. Psychometric properties of a Spanish version of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in general population. *Span J Psychol* 2008;11:626–40.
- [45] Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene R. Manual for the State–Trait Anxiety Inventory. CA: Palo Alto; 1970.
- [46] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. 7^a ed. rev. Madrid: TEA Ediciones; 2008.
- [47] Cherry BJ, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge DN, Jones CJ. Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2014;69:199–208, <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbs122>.

- [48] Amutio A, Franco C, Pérez-Fuentes MDC, Gázquez JJ, Mercader I. Mindfulness training for reducing anger, anxiety, and depression in fibromyalgia patients. *Front Psychol* 2014;5:1572, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01572>.
- [49] Comeche MI, Pardo JO, Rodríguez M de la F, Díaz MI, Vallejo MÁ. Structure and adequacy of the Beck Depression Inventory in patients with fibromyalgia. *Psicothema* 2012;24:668–73.
- [50] Torta R, Pennazio F, Ieraci V. Anxiety and depression in rheumatic diseases: the relevance of diagnosis and management. *Reumatismo* 2014;66:92–7.
- [51] Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78:88–95.
- [52] Ganguli M, Snitz B, Vander Bilt J, Chang C-CH. How much do depressive symptoms affect cognition at the population level? The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1277–84, <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2257>.
- [53] Liik M, Vahter L, Gross-Paju K, Haldre S. Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy: the influence of comorbid depression. *Epilepsy Res* 2009;84:194–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.02.006>.
- [54] Vogel a, Bhattacharya S, Larsen JL, Jacobsen S. Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. *Lupus* 2011;20:35–43, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310382430>.
- [55] Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn a D. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand* 2013;127:344–50, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12038>.
- [56] Peters AT, Peckham AD, Stange JP, Sylvia LG, Hansen NS, Salcedo S, et al. Correlates of real world executive dysfunction in bipolar I disorder. *J Psychiatr Res* 2014;53:87–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.018>.
- [57] Hanssen KT, Beiske AG, Landrø NI, Hessen E. Predictors of executive complaints and executive deficits in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2014;129:234–42, <http://dx.doi.org/10.1111/ane.12177>.
- [58] Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333–43, <http://dx.doi.org/10.1002/art.10225>.
- [59] Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131:3222–31, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awn229>.
- [60] Seo J, Kim S-H, Kim Y-T, Song H, Lee J, Kim S-H, et al. Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One* 2012;7:e37808, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037808>.
- [61] Harvey P-O, Fossati P, Pochon J-B, Levy R, Lebastard G, Lehéricy S, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 2005;26:860–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.048>.
- [62] Zimmer HD. Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1373–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.016>.
- [63] Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sánchez M-L, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, et al. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain* 2011;12:1219–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>.
- [64] Mercado F, González JL, Barjola P, Fernández-Sánchez M, López-López A, Alonso M, et al. Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: emotional intrusion of symptom-related words. *Int J Psychophysiol* 2013;88:182–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.017>.
- [65] Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL. Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev* 2014;34:563–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2014.08.003>.
- [66] Crombez G, Van Damme S, Eccleston C. Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain* 2005;116:4–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.035>.
- [67] Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007;30:77–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s10865-006-9085-0>.
- [68] Tesio V, Torta DME, Colonna F, Leonbruni P, Ghiggia A, Fusaro E, et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22403>.
- [69] Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A, Moliner-Urdiales D, Reverter-Masia J. Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety. *Psicothema* 2008;20:427–31.
- [70] Li Y, Dong F, Cao F, Cui N, Li J, Long Z. Poly-victimization and executive functions in junior college students. *Scand J Psychol* 2013;54:485–92, <http://dx.doi.org/10.1111/sjop.12083>.
- [71] van Beilen M, van Zomeren EH, van den Bosch RJ, Withaar FK, Bouma A. Measuring the executive functions in schizophrenia: the voluntary allocation of effort. *J Psychiatr Res* 2005;39:585–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.02.001>.
- [72] Moore DJ, Palmer BW, Patterson TL, Jeste DV. A review of performance-based measures of functional living skills. *J Psychiatr Res* 2007;41:97–118, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.10.008>.

ARTÍCULO 4

The Effect of Depressive Symptoms on Cognition in Patients with Fibromyalgia

(WORKING PAPER)

Olga Gelonch^{1,2¶}, Maite Garolera^{2,3¶}, Joan Valls^{4&}, Gerard Castellà^{4&}, Olalla Varela⁵, Lluís

Rosselló⁶, Josep Pifarré^{4,7,8¶*}

¹ Universitat de Lleida, Lleida, Spain

² Brain, Cognition and Behavior: Clinical Research, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain

³ Neuropsychology Unit, Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Spain.

⁴ Institute for Biomedical Research in Lleida Dr. Pifarré Foundation. IRBLLEDA. Universitat de Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

⁵ Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain

⁶ Reumatology Section, Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Unit, GSS-Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, Spain

⁷ GSS- Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida, Spain

⁸ Sant Joan de Déu Terres de Lleida., Almacelles, Lleida

* Corresponding author

E-mail: pifarre1@comill.cat (JP)

[¶] These authors contributed equally to this work

[&] These authors also contributed equally to this work

Abstract

BACKGROUND: Fibromyalgia (FM) patients frequently complain of cognitive problems, but it remains unclear whether these cognitive complaints can be attributed to a dysfunction of the central nervous system or if they can be explained by other factors associated with the disease, such as depression, anxiety and sleep dysfunction.

METHODS: One hundred and ten patients with FM were compared with thirty-three patients diagnosed with a depressive disorder (DD) and fifty healthy controls (HC). Several measures of attention and executive functions were used to make these comparisons and the patients were also asked to complete questionnaires on depression, anxiety and sleep quality. Univariate analyses of covariance (ANCOVA) were performed to identify and control confounders and multiple linear models were used to examine the effects of fibromyalgia and depression on cognitive measures.

RESULTS: FM and HC differed significantly with respect to depression, anxiety and sleep dysfunction, whereas FM and DD did not differ in terms of symptoms of depression and anxiety. However, FM was associated with a worse quality of sleep than DD. Comparisons of cognitive performance between groups showed that short-term and working memory and inattention measures were only associated with symptoms of depression, whereas selective attention was associated with both depression and fibromyalgia, and processing speed, cognitive flexibility and inhibitory control showed a significant interaction between depression and fibromyalgia. Moreover, cognitive flexibility and inhibition abilities were specifically associated with FM.

CONCLUSION: FM patients show a cluster of cognitive impairment in the attentional and executive domains, although some of the symptoms observed could be explained by the severity of the symptoms of depression, while others seem to depend on the effects of

fibromyalgia. Implications of the findings for the understanding and management of cognitive impairment of FM patients are discussed.

Introduction

Fibromyalgia is a chronic disorder characterized by the presence of generalized and diffuse pain. It is generally accompanied by somatic symptoms, fatigue, waking unrefreshed, depression and cognitive dysfunction (1). Although self-reported cognitive disturbances are widely recognized in patients with fibromyalgia, there is no absolute consensus among researchers regarding patient performance with respect to objective cognitive measures (2). As a result, many studies have evidenced cognitive impairment in patients with fibromyalgia compared with control groups, with fibromyalgia patients mainly exhibiting problems with working memory processes and/or in their attentional and executive domains, as well as in processing speed (3–8). However, other studies have failed to find any impaired performance in the cognitive functions of these patients (9–12). A couple of recent meta-analytical reviews undertaken with a chronic pain population have provided evidence of impairment of working memory and also of three other components of executive functions: response inhibition, complex executive function and set shifting (2,3). Whatever the approach adopted, these authors also highlighted the high risk of bias in the studies included.

Psychiatric symptoms such as depressive and anxious disorders as well as sleep dysfunction have frequently been associated with fibromyalgia (15–18). It has been hypothesized that cognitive dysfunction may be correlated with these psychiatric comorbidities. Indeed, the presence of depression in patients with fibromyalgia clearly constitutes a potential confounding factor given the strong evidence for neuropsychological impairment in depressed patients, who typically show deficits in attention, memory, psychomotor speed, processing speed and executive function (19–21). Even so, the role of mood disorders has not always been taken into account in studies of cognitive dysfunction associated with fibromyalgia. Landro et al (12) reported that both depressed patients and fibromyalgia patients showed a similar pattern of deficient memory. This was particularly evident in long-term memory tasks requiring effortful

processing, in which their memory was significantly impaired compared to healthy controls. Similarly, Sühr et al (22) found that depression was significantly related to memory performance in their study that compared samples of patients with fibromyalgia, chronic pain disorders and healthy controls; furthermore, these groups were not different in cognitive performance after controlling for fatigue, pain and depression. Nevertheless, a number of other studies found no association between emotional factors and cognitive function in fibromyalgia patients (7,23–25).

Sleep dysfunction is another factor that should be taken into account in studies of cognitive dysfunction in fibromyalgia. Research has confirmed that these patients suffer from poorer sleep quality than the general population and also non-restorative sleep (26–28). Studies examining cognitive performance in people with sleep disorders have found an association between disturbed sleep or insomnia and reduced working memory. They have also noted significant impairment in attention and episodic memory (29,30). This symptom has, however, been largely ignored in research into cognitive functions, both in general for patients with chronic pain and more specifically for patients with fibromyalgia (14). In addition, it should be added that when this variable has been analyzed, mixed results have been obtained. To our knowledge, only one study has so far identified a significant association between objective cognitive measures and sleep dysfunction (31); they were not identified in the others (3,32,33).

The aim of this study was to add new evidence to previous research and to evaluate the association between fibromyalgia and cognitive impairment, particularly in the domains of attention and executive functions, controlling for the effects of depression, anxiety and sleep quality. We also carried out a study with a special focus: to analyze the effects of depression as a potential confounder. The main hypothesis was that differences in cognitive performance between groups could perhaps be explained by depression for most cognitive domains but that

some of them would also show a specific effect attributable to fibromyalgia. We were also interested in studying the possible effects of interaction between depression and fibromyalgia.

Materials and Methods

Study Design and Setting

The study received the approval of the institutional ethics committee and the research was performed in accordance with the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all participants prior to their taking part in the study. We developed a matched case-control cross-sectional study including women from 30 to 55 years old who were divided into three groups: a group of patients who had been diagnosed with fibromyalgia (FM group, 110 patients), a group of patients with a depressive disorder (Depressive group, 33 patients), and a group of healthy subjects (Healthy group, 50 subjects). These were then matched by age (30-34, 35-39, 40-44, 45-49 and 50-55 years old) and years of schooling (8 years, 9-10 years, 11-12 years, 13-15 years and over 15 years of schooling). The recruitment was performed between August 2012 and November 2014. The entire protocol was administered by two experts in neuropsychology. The protocol was administered on 2 separate days for each participant, at the same time of day and with a maximum separation of 2 weeks between the first and second sessions. The tests were administered in the same order for all participants.

Participants

The common inclusion criteria were women aged 30-55 years. Patients in the FM group were recruited at the Fibromyalgia Unit of the GSS-Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida (Spain). The inclusion criteria for this group was to have been diagnosed with fibromyalgia by a rheumatologist specialized in this pathology and according to the 1990 ACR diagnosis criteria and to be on stable doses of medications at the time of the study. Exclusion criteria were: (a) history of neurological disorders or head trauma; (b) history of diagnosis of psychotic spectrum;

(c) history of diagnosis of personality disorder; (d) history of nutritional or metabolic disease associated with cognitive dysfunction; (e) history of dependence on psychoactive substances; (f) evidence of a low estimated IQ, with a standard score of below 85 in the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition, WAIS-III (34); (g) ongoing treatment with neuroleptic drugs; (h) cognitive impairment at the dementia level, with a score of less than 25 on the Mini Mental State Examination (35); (h) diagnosis of other chronic autoimmune rheumatic diseases; and (i) lack of fluency in the Spanish language.

Patients in the Depressive group were recruited from the Mental Health Unit of the GSS-Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida (Spain). The requirement for inclusion in this group was to have been diagnosed as suffering from depression by a psychiatrist from the Mental Health Unit, meeting the clinical criteria for Dysthymic Disorder, Major Depressive Disorder or Adjustment Disorder with Depressed Mood for the DSM-IV-TR, and having a score of over 13 on the Spanish adaptation of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (36,37). The exclusion criteria for the depressive group were not to present the specification of melancholic characteristics or atypical characteristics in their diagnosis of mood disorder. These patients were matched with the FM group by age, education and the severity of their depressive symptoms measured by the (BDI-II), considering three different levels of depression: low (scores between 14-19), moderate (scores between 20-28) and high (scores greater than 28). Subjects from the Healthy group were selected from non-health care community settings. The inclusion criteria for this group were: not presenting any self-reported depressive symptoms or memory complaints and having a score of below 13 in the BDI-II and a score of over 12 on the Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (GHQ-28). We used the revised score procedure (CGHQ) taking into account the chronicity of psychiatric symptoms (38,39). This group was then matched with the FM group by age and education level, with a FM-Healthy ratio of 2:1.

The Depressive group and the Healthy group shared the same exclusion criteria as the FM group with the addition of the presence of any rheumatologic diagnosis, including Fibromyalgia.

Cognitive assessment

For the cognitive assessment, we selected a battery of neuropsychological tests that have been related to the measurement of various components of attentional skills and executive functions. These cognitive tasks are listed and categorised in Table 1, described briefly below, and described in detail in Appendix S1. Some tasks were administered by computer, using the Psychology Experiment Building Language (PEBL): license-free psychology software available from the program <http://pebl.sf.net>. Other tasks were administered with auditory or paper stimuli and oral responses.

Table 1. Cognitive Domains assessed and Neuropsychological Tasks

Cognitive Domains	Neuropsychological Tests	Outcomes	Method of Administration
Short term verbal memory	Digit Span Forward (34)	Digit span	Auditory / Oral
Selective Attention	d2 Test of Attention (40)	d2-TR d2-TA d2-TOT d2-Con	Visual / Manual (Paper)
Sustained Attention and Impulsivity	CPT (41)	CPT Omission errors CPT Commission errors	Visual / Keyboard (PEBL)
Processing Speed and Inhibition	Stroop Test (42)	Stroop Reading Words Stroop Color Naming Stroop Word-Color Stroop Interference Index	Visual / Oral
Set-Shifting	Trail Making Test (43)	TMTBA	Visual / Manual (Paper)
Working Memory	N-back (44)	1-back, correct responses. 2-back, correct responses. 3-back, correct responses.	Visual / Keyboard (PEBL)

	PASAT (45)	PASAT 3.0 PASAT 2.0	Auditory / Oral
Response Inhibition	Go-NoGo Task (46)	Go errors	
		No-Go errors Reaction Time Go resp.	Visual / Keyboard (PEBL)
		Reaction Time NoGo resp.	
Abstraction Flexibility	BCST (47)	BCST, categories BCST, perseverative errors	Visual / Keyboard (PEBL)

Notes: CPT, Continuous Performance Test; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; BCST. Berg Card Sorting Test; PEGL, Psychology Experiment Building Language; d2-TR, total responses; d2-TA, correct answers; d2-TOT, total test effectiveness; d2 Con, Concentration index (see Appendix S1 for a more detailed description)

Digit Span Forward (34). This measure was used to measure short-term verbal memory. It involved the immediate recall of increasingly longer strings of digits that were read to the subjects.

D2 Test of Attention (40). This test of selective attention includes 14 lines with the letters "d" and "p" accompanied by a different number of strokes. Participants were requested to cross out successive "d"s accompanied by two strokes on each line and to do this as quickly as possible and within a period of 20 seconds.

Continuous Performance Test (41). In this task, subjects had to respond by pressing a button to target the letters presented on a computer screen, except when the letter "X" appeared. In the present study we used the number of commission errors (when a response was given after a letter "X" appeared on the screen) as a measure of impulsivity. The number of omission errors (when the participant failed to respond to the target stimulus) was taken as a measure of inattention.

Stroop Test (48). This test uses a Word Card with 100 colour words (red, blue and green) printed in black ink, a Colour Card with 100 Xs printed in blue, red or green ink, and a Colour-Word Card with 100 names of colours printed in incongruent colours. The Word Card test provides a measure of automatic processing speed; the Colour Card test measures controlled processing speed; and the Colour-Word Card test examines cognitive flexibility. In addition, and Interference Index was also calculated by subtracting the number acquired in the Colour-Word Card from the number recorded in the Colour Card; this index was used as a measure of the inhibition ability.

Trail Making Test (49). This was a set of visual searches and sequencing tasks involving motor speed, attention and the ability to alternate between categories (set-shifting). In TMT-A, subjects are asked to connect numbers consecutively (e.g., 1-2-3), whereas on TMT-B, they must alternate between consecutive numbers and letters (e.g., 1-A-2-B). Scores are based on the length of time taken to complete each part of the test. We used the TMTBA: a composite score obtained by subtracting the time taken to complete part A from time taken to complete part B.

N-back Paradigm (44). This task, which assesses working memory, was performed by computer. Subjects are required to monitor a continuous sequence of digits and to respond whenever the stimulus presented is the same as the one presented in n previous trials, where n is 1 (1-back condition), 2 (2-back condition) and 3 (3-back condition). The total scores ranged from 0 to 18, with higher scores indicating the best performance.

Paced Auditory Serial Addition Task (45). Subjects add up consecutive numbers ranging from 1–9, which are presented by auditory tape, and respond orally with their sum. As each digit is presented, patients sum that number to the digit that was presented before it. There are two

trials, with different presentation rates: in trial 1, the numbers are presented at three second intervals (PASAT 3.0) and in trial 2 at two second intervals (PASAT 2.0). The score for each trial was the number of correct responses for the 60 different combinations presented.

Go-NoGo Task (46). This is a task that requires a response inhibition, in which participants are required to watch a sequence of the letters “P” and “R” presented on a computer screen. There were two conditions: under the first (Go condition), the participants were asked to press a button in response to the letter “P” and to withhold their response to the letter “R”; under the second (NoGo condition), they were asked to respond to the letter R and to withhold their response to the letter P.

Berg Card Sorting Test-64 (47). The Berg Card Sorting Task (BCST) is a computerised version of the Wisconsin Card Sorting Test for assessing the ability of the individual to change their cognitive strategies in response to changing environmental contingencies. Participants were asked to sort a series of cards, based on simple stimuli, which were characterised by three relevant categories (colour, form, and number) with respect to four reference cards. The rules for correctly sorting the cards were modified during the course of the test. Participants had to complete a total of 48 different trials.

WAIS-III-R Vocabulary subtest. We used the vocabulary subtest from the Weschler-III scale (34) and scaled the score to provide a measure of premorbid intelligence. The participants provided definitions of words presented in an order of increasing difficulty.

Assessment of self-reported depressive symptoms

We administered the Spanish version of the Beck Depression Inventory, BDI-II (50) to quantify the severity of depressive symptoms. This contains 21 items to assess the emotional, behavioural and somatic symptoms associated with depression. The range of scores is from 0 to 63 points. A total score of 13 or less is considered to indicate an absence of depression, 14-19 indicates mild depression, 20-28 indicates moderate depression and a score of 29 or more indicates severe depression

Assessment of anxiety symptoms and sleep quality

The Spanish version of the State-Trait Anxiety Inventory, STAI (51) was used to evaluate the intensity of anxiety. The test includes two subscales, each composed of 20 items: the State subscale measures anxiety related to a specific situation or period (at the moment of questionnaire completion), while the Trait subscale measures relatively stable anxiety. Total scores range from 20 to 80 for each subscale, with higher scores indicating greater anxiety. We chose the 75th percentile to normative data as our cut off for clinically significant levels of anxiety; this corresponded to a raw score of 31 for STAI-State and a raw score of 32 for STAI-Trait (52).

The assessment of sleep quality was conducted using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire (PSQI) adapted for Spain (53). It differentiates between “poor” and “good” sleep, measuring seven different areas: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction during the previous month. The range of scores is from 0 to 21, where higher scores indicate lower sleep quality and a global sum of “5” or more indicates “poor” sleep quality.

Statistical Analysis

The mean and standard deviations were calculated to describe the demographic and clinical characteristics of the sample. A one-way ANOVA was used to assess differences between groups, When normality could not be assumed (a Kolmogorov-Smirnov test was used to assess this) a Kruskal-Wallis test was performed. The Bonferroni correction was also applied to adjust for multiple comparisons. To compare the cognitive performance for each sample group, the ANCOVA test was applied, adjusted for depression severity (BDI-II), anxiety (STAI-S, STAI-R) and sleep dysfunction (PSQI). A secondary analysis, using linear models, was performed to evaluate the joint effects of fibromyalgia and depression on cognitive measures. The models considered the main effects of depression and fibromyalgia and their potential interaction. As a result, four groups of patients were implicitly considered: subjects with both depressive symptoms and fibromyalgia; subjects with depressive symptoms but without fibromyalgia; subjects without depressive symptoms but with fibromyalgia; and subjects without either depressive symptoms or fibromyalgia. F-tests were used to compare the models for each outcome and to subsequently determine the model that showed the best performance. In this way, we were able to explore whether the effects observed were attributable to depression, to fibromyalgia, to their independent combination or to their interaction. Analyses were made using the SPSS 22 program for Windows (SPSS Inc.) and the R package and setting the significance level to 5% ($\alpha=0.05$) for all of the analyses.

Results

Recruitment Results and Characteristics of the sample

Details of the recruitment results are shown in Fig 1. In the FM group, a total of 138 patients were initially selected, of which 28 were subsequently excluded: 13 were ineligible because they did not meet the entry criteria, while 5 decided not to participate due to a lack of time and interest. A further 10 subjects left the study before completing the whole assessment protocol

due to bad health. As a result, this group was finally formed by a total of 110 subjects. In the Depressive group, 45 subjects were screened, of whom 9 were ineligible because they did not meet the entry criteria and 2 refused to participate; this group was therefore reduced to a total of 33 subjects. In the Healthy control group, 62 subjects were screened, of whom 12 were ineligible because they did not meet the entry criteria; this group therefore had a total of 50 subjects.

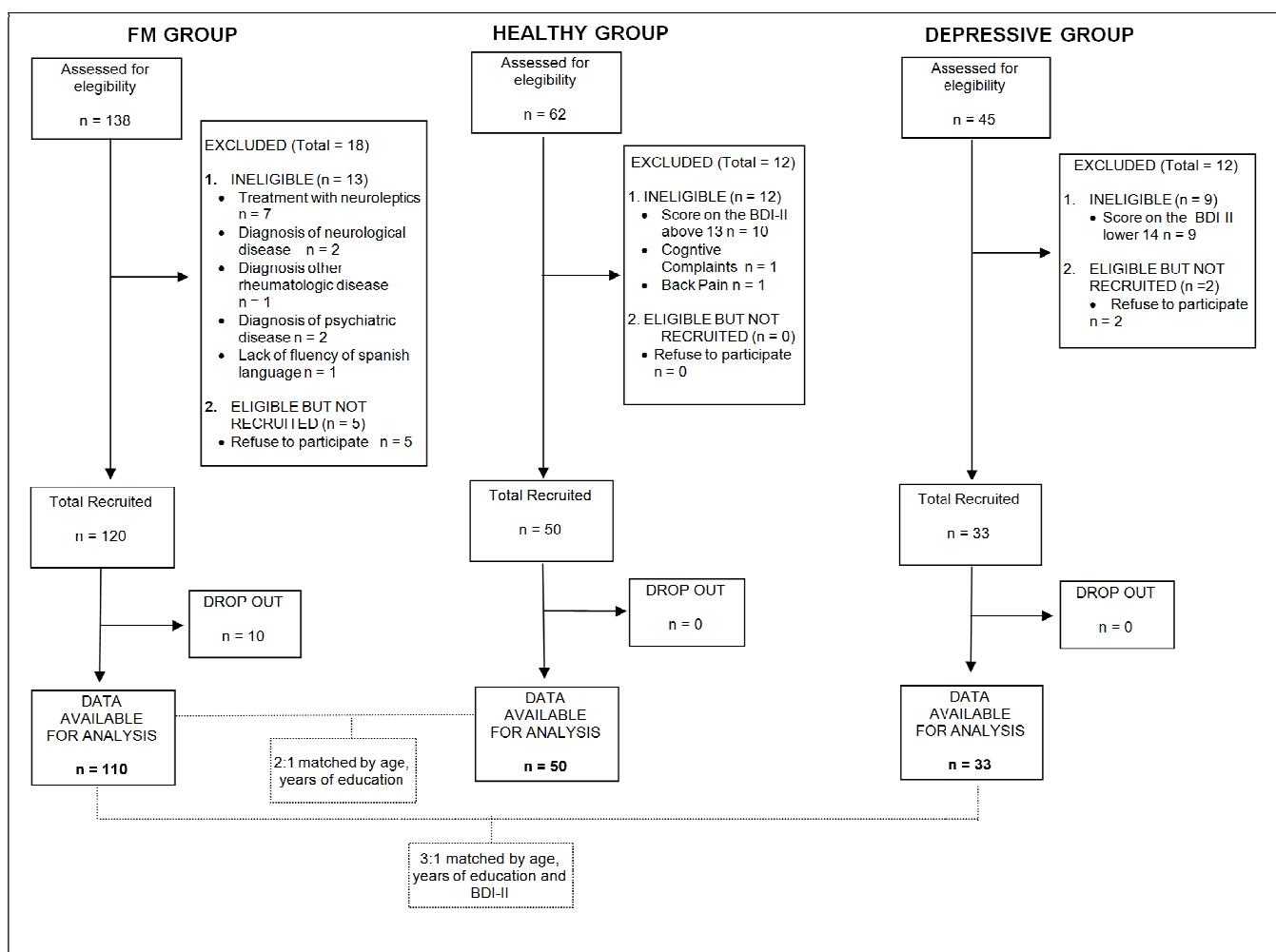


Fig 1. Flow chart of recruitment for the study.

Demographic and clinical variables

The demographic and clinical characteristics of the groups are presented in Table 2. The groups did not differ in either age or education. However, significant overall group differences were found for Vocabulary ($p=0.005$), BDI-II ($p<0.001$), STAI-State ($p<0.001$), STAI-Trait ($p<0.001$) and PSQI scores ($p<0.001$). In the FM group, 86% of subjects scored within the range of depressive symptoms (whether mild, moderate or severe). Regarding anxiety scores, 68% of the patients in the FM Group scored within the range associated with significant levels of anxiety, compared with 78% of patients in the Depressive Group and 4% in the Healthy Group. Further, 99% of the patients in the FM Group were classified as a poor sleepers, whereas 94% in the Depressive Group and 40% of the patients in the Healthy Group. Follow-up analyses revealed that the FM Group and the Depressive Group did not differ in their Vocabulary, BDI-II or STAI scores ($p>0.05$), whereas the FM Group showed higher scores in PSQI than the Depressive Group ($p=0.005$). Both FM and the Depressive group presented higher scores in BDI-II, STAI and PSQI scores than the Healthy group and lower scores in the Vocabulary subtest.

There were 89 patients in the FM group and 39 in the Depression group who were receiving pharmacological treatment (81% and 91% respectively of the total). None of the participants in the control group were taking any medications. The drugs that they were taking corresponded to the followings: analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (70% in the FM group and 10% in the Depression group); antidepressants (49% in the FM group and 91% in the Depression group); benzodiazepines (46% in the FM group and 67% in the Depression group); and opiates (20% in the FM group and 0,03% in the Depression group). All of the participants who were taking medication were on stable doses of treatment.

Table 2. Demographic and Clinical Characteristics for samples groups

	Fibromyalgia Group (N = 110)	Depressive Group (N = 33)	Healthy Group (N = 50)	FM – Depress. p- value ^a	FM – Healthy p-value ^a
Age (years)	45.4 (5.6)	47.7 (5.6)	46.5 (6.5)	0.1	0.8
Education (years)	10.5 (2.8)	11.1 (2.9)	11.2 (3.0)	0.7	0.4
Vocabulary	38.5 (7.8)	41.4 (6.8)	42.4 (7.2)	0.2	0.007
BDI-II	26.5 (12.4)	25.7 (9.9)	3.6 (3.7)	1.0	<0.001
STAI-State	37.0 (11.0)	37.8 (9.0)	16.0 (9.5)	1.0	<0.001
STAI-Trait	35.8 (10.9)	34.6 (10.3)	12.7 (7.9)	1.0	<0.001
PSQI	11.9 (3.3)	9.9 (3.1)	4.7 (3.0)	0.005	<0.001

BDI-II. Beck Depression Inventory-second edition; STAI. State-Trait Anxiety Inventory; PSQI.

Pittsburgh Sleep Quality Index

^a ANOVA test with Bonferroni correction

Neuropsychological performance by groups

Table 3 shows results comparing performance in neuropsychological tests for the three groups, adjusting for depression (BDI-II), anxiety (STAI-S, STAI-T) and sleep quality (PSQI). The groups did not significantly differ in the Digit Span, CPT errors, Stroop Reading Words and Color Naming, TMTBA, all of n-back tasks, PASAT 3.0 and 2.0, Go-NoGo errors, Go-NoGO time responses and BCST category tests. In contrast, differences between groups were found in all of the d2 tasks ($p<0.001$), Stroop Word Color ($p=0.008$), Stroop Interference Index ($p=0.03$) and BCST perseverative errors ($p=0.006$). Follow-up analyses showed that the FM group performed significantly worse than the Healthy group on the Stroop Word-Color and the Interference Index tests ($p=0.02$ and $p=0.03$ respectively). Comparisons of the FM and Depressive groups showed that the FM group performed significantly worse on the BCST perseverative errors test ($p=0.004$), but significantly better on all the D2 tasks ($p<0.001$).

Table 3. Comparison of performance on the cognitive tests for each group and p-values for multiple comparisons adjusted for depression, anxiety, sleep quality and Vocabulary.

	Fibromyalgia Group (N = 110)	Depressive Group (N = 33)	Healthy Group (N = 50)	^a FM – Depress	^a FM – Healthy
Digit span	4.8 (0.9)	4.8 (0.9)	5.4 (1.0)	1.0	1.0
d2-TR	435.6 (90.0)	355.4 (80.3)	477.5 (87.3)	<0.001	0.6
d2-TA	165.9 (41.0)	134.1 (43.3)	185.4 (39.1)	<0.001	0.6
d2-TOT	415.2 (87.3)	335.4 (86.3)	446.2(106.3)	<0.001	0.3
d2-Con	163.8 (41.5)	131.2 (43.8)	182.6 (40.0)	<0.001	0.5
CPT Omission errors	4.0 (8.3)	2.2 (2.4)	1.0 (1.7)	1.0	1.0
CPT Commission errors	3.5 (1.8)	4.1 (2.3)	3.1 (2.3)	0.3	0.7
Stroop Reading Words	97.8 (15.3)	92.1 (16.9)	109.3 (15.2)	0.1	1.0
Stroop Color Naming	65.3 (10.0)	62.1 (12.4)	75.2 (10.6)	0.4	0.2
Stroop Word-Color	37.5 (8.8)	35.7 (9.9)	46.6 (8.2)	1.0	0.02
Stroop Interference Index	27.71 (8.90)	26.54 (8.04)	28.54 (8.08)	1.0	0.03
TMTBA	62.39 (39.0)	55.3 (38.4)	50.8 (57.7)	0.9	1.0
1-back. correct responses	16.7 (2.4)	17.2 (1.6)	17.5 (1.8)	1.0	1.0
2-back. correct responses	13.7 (4.0)	13.8 (4.1)	15.5 (2.6)	1.0	1.0
3-back. correct responses	11.1 (4.12)	11.2 (3.4)	13.3 (3.5)	1.0	0.5
PASAT 3.0	37.0 (15.4)	37.4 (12.6)	47.4 (8.7)	1.0	0.3
PASAT 2.0	23.8 (15.4)	26.0 (10.2)	34.5 (9.3)	1.0	0.6
Go errors	6.05 (4.7)	7.5 (5.9)	4.4 (3.4)	0.2	0.5
No-Go errors	1.3 (1.8)	1.4 (1.8)	0.7 (1.0)	1.0	0.3
Reaction Time Go responses	557.3 (87.0)	549.1 (84.0)	521.5 (47.7)	1.0	1.0
Reaction Time NoGo responses	621.3 (95.0)	610.9 (83.6)	590.1 (64.0)	1.0	1.0
BCST. categories	2.7 (1.3)	2.9 (1.3)	2.7 (1.2)	1.0	0.02
BCST. perseverative errors	13.3 (5.9)	9.6 (4.6)	11.4 (5.1)	0.004	1.0

Notes: CPT, Continuous Performance Test; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; BCST. Berg Card Sorting Test; d2-TR, total responses; d2-TA, correct answers; d2-TOT, total test effectiveness; d2 Con, Concentration index

^a ANCOVA test adjusted for BDI-II, STAI-S, STAI-T and PSQI scores applying Bonferroni correction

* Values are raw scores

Associations with fibromyalgia, depression and interactions

Given our interest in deciphering whether or not the outcomes could be exclusively attributed to depressive symptoms, to fibromyalgia or to a combination of the two factors, we performed a secondary analysis. This consisted of separately studying the cognitive performance of patients with and without fibromyalgia divided into depressed and non-depressed groups. To do this, the participants were initially separated into 2 main groups: a group of patients that showed depressive symptoms and another group without depressive symptoms. The group with depressive symptoms was composed of subjects from the Depressive Group and of subjects from the Fibromyalgia Group with scores higher than 13 in the BDI-II. The group with non-depressive symptoms was composed of subjects from the Healthy Group and of subjects from the Fibromyalgia Group with scores equal to or lower than 13 in the BDI-II score. We then re-divided each of these groups according to whether the patients had been diagnosed with fibromyalgia or not. This gave us the following 4 subgroups: subjects with depressive symptoms and fibromyalgia; subjects with depressive symptoms without fibromyalgia; subjects without depressive symptoms and fibromyalgia; and subjects without depressive symptoms or fibromyalgia. (Table 4). Then, we performed a regression analysis considering the main effects and their potential interaction. First, results showed that some variables were not associated with either fibromyalgia or depression, TMTBA, 1-back, Go errors and reaction Time Go (F-test p-values >0.05 all). Second, some variables were only associated with depression, Digit Span, CPT Omission and Commission errors, 2-back, 3-back, PASAT 3.0, PASAT 2.0, NoGo errors and Reaction Time NoGo responses (F-test p-values 0.0005, 0.01, 0.08, 0.01, 0.001, 0.00004, 0.00002, 0.02 and 0.02, respectively). Third, a number of variables were associated with both fibromyalgia and depression, although without interaction, i.e. with an independent effect, d2-TA, d2-TOT and d2-Con (F-test p-values 0.003, 0.0004 and 0.002 respectively). Finally, an interaction between depression and fibromyalgia was detected for the d2-TR, Stroop Reading Words, Stroop Color Naming, Stroop Word-Color, Stroop Interference Index, BCST categories

and BCST perseverative errors tests (F-test p-values 0.03, 0.003, 0.001, 0.004, 0.02, 0.03, 0.01 respectively). Detailed description of Table 4 including the beta values is presented in Supplementary Material Table 1.

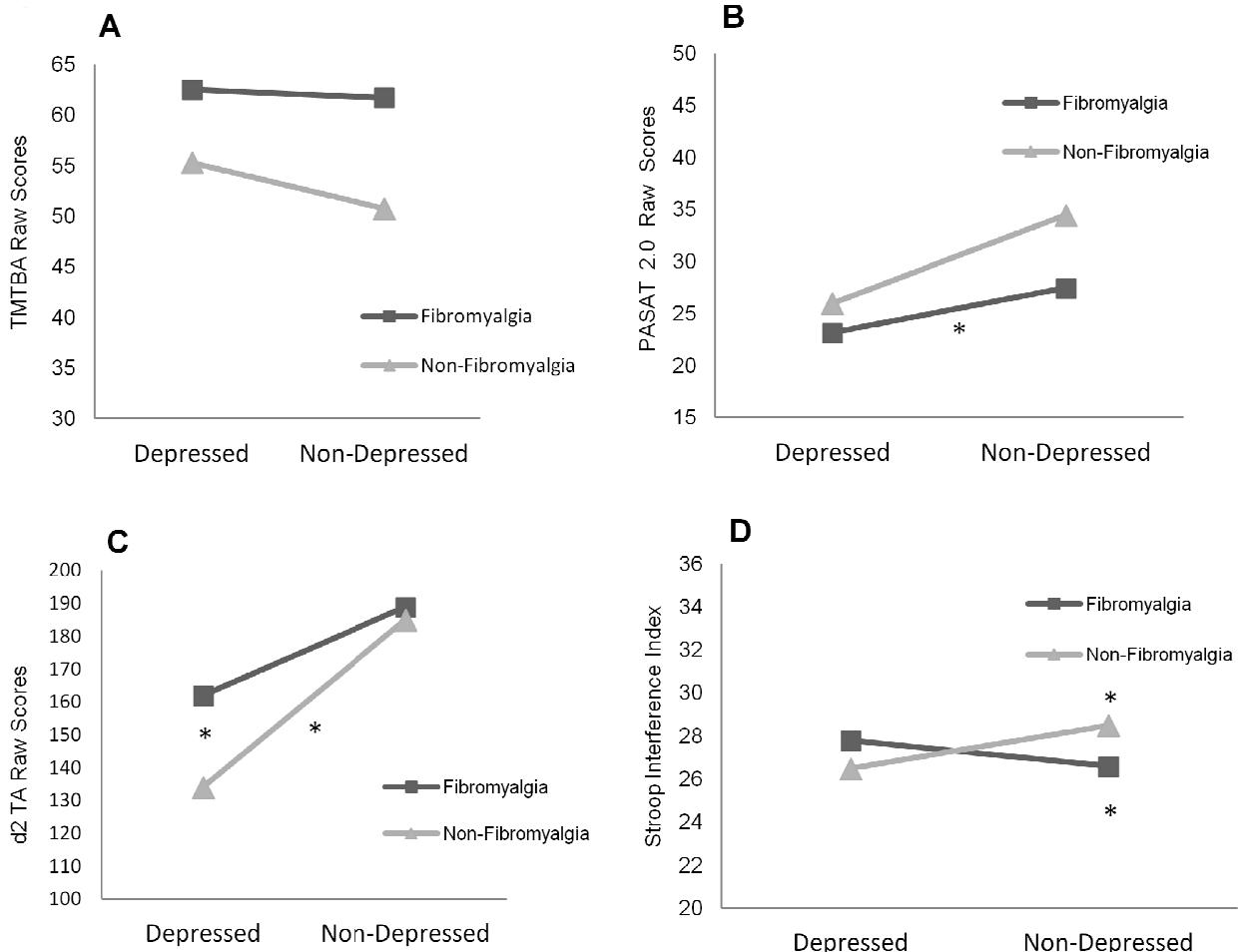
Table 4. Mean and standard deviations for cognitive tests in patients with and without fibromyalgia separately in subjects with and without depressive symptoms

	WITH DEPRESSIVE SYMPTOMS			WITHOUT DEPRESSIVE SYMPTOMS			p-values		
	FM n = 96	Non-FM n = 33	p-value	FM n = 14	Non-FM n = 50	p-value	A	B	C
Not associated									
TMTBA	62.49 (38.5)	55.30(38.4)	0.29	61.69 (44.1)	50.80 (57.70)	0.21	0.28	0.28	0.82
1-back. correct responses	16.73 (2.4)	17.18 (1.6)	0.28	16.28 (2.5)	17.48 (1.8)	0.02	0.26	0.06	0.34
Go errors	6.23 (4.8)	7.48 (5.90)	0.41	4.77 (3.4)	4.39 (3.4)	0.59	0.15	0.12	0.06
Reaction Time Go responses	553.98 (82.3)	549.07(84.1)	0.76	581.05 (83.1)	521.56 (47.7)	0.01	0.23	0.18	0.23
CPT Commission errors	3.51 (1.8)	4.08 (2.3)	0.32	3.19 (1.8)	3.08 (2.3)	0.50	0.08	0.31	0.38
Associated only with depression									
Digit span	4.8 (0.9)	4.82 (0.9)	0.71	4.93 (0.8)	5.42 (1.0)	0.08	<0.001	0.3	0.16
CPT Omission errors	4.30 (8.8)	2.24 (2.4)	0.84	1.79 (2.6)	1.03 (1.7)	0.41	0.01	0.14	0.59
2-back. correct responses	13.67 (4.1)	13.82 (4.1)	0.84	14.07 (3.1)	15.48 (2.6)	0.13	0.01	0.39	0.35
3-back. correct responses	11.01 (4.2)	11.21 (3.4)	0.84	11.86 (3.7)	13.3 (3.6)	0.19	0.001	0.37	0.38
PASAT 3.0	36.63 (15.5)	37.39 (12.6)	0.92	39.21 (14.5)	47.42 (8.7)	0.08	<0.001	0.18	0.13
PASAT 2.0	23.21 (15.1)	25.97 (10.2)	0.54	27.5 (17.1)	34.47 (9.3)	0.14	<0.001	0.07	0.38
No-Go errors	1.40 (2.1)	1.39 (1.8)	0.99	0.77 (0.6)	0.72 (1.0)	0.31	0.02	0.95	0.94
Reaction Time NoGo responses	619.04 (96.8)	610.90 (83.6)	0.78	637.20 (80.1)	590.14 (63.8)	0.01	0.02	0.95	0.94
Associated with depression and fibromyalgia									
d2-TA	162.36 (40.9)	134.15 (43.3)	<0.001	189.5 (39.4)	185.44 (39.1)	0.83	<0.001	0.003	0.1
d2-TOT	407.83 (86.8)	335.36 (86.3)	<0.001	463.28 (77.5)	446.22 (106.3)	0.84	<0.001	<0.001	0.1
d2-Con	160.02 (40.7)	131.18 (43.8)	0.001	188.35 (39.3)	182.56 (40.0)	0.74	<0.001	0.002	0.12
Depression interacting with fibromyalgia									
d2-TR	428.82 (89.8)	355.39 (80.3)	<0.001	480.21 (78.8)	477.46 (87.3)	0.90	<0.001	0.0005	0.03
Stroop Reading Words	97.83 (15.1)	92.15 (16.9)	0.23	97.92 (17.2)	109.28 (15.2)	0.055	<0.001	0.87	0.003
Stroop Color Naming	65.23 (10.1)	62.21 (12.4)	0.22	65.5 (9.6)	75.16 (10.6)	0.003	<0.001	0.62	0.001
Stroop Word-Color	39.00 (5.6)	37.03 (6.9)	0.35	39.13 (5.7)	44.42 (5.9)	0.005	<0.001	0.42	0.004
Stroop Interference Index	27.86 (9.0)	26.55 (8.0)	0.18	26.64 (8.6)	28.54 (8.1)	0.005	<0.001	0.46	0.02
BCST. categories	2.62 (1.2)	2.97 (1.3)	0.17	3.36 (1.2)	2.69 (1.2)	0.09	0.54	0.89	0.03
BCST. perseverative errors	13.74 (5.9)	9.61 (4.6)	<0.001	10.45 (5.1)	11.46 (5.1)	0.47	0.12	0.007	0.01

P-values from F-test comparing (A) the null linear regression model and the linear regression model with the main effect of depression, (B) the linear regression models with the main effect of depression and with the main effects of depression and fibromyalgia; and (C) the linear regression models with the main effects of depression and fibromyalgia and their interaction, are also shown

* Values are raw scores

Figure 2 allows us to see the performance in cognitive tests distinguishing between patients with and without fibromyalgia and who were depressed and non-depressed. In this way, we were able to ascertain that: neither fibromyalgia nor depression were associated with TMTBA performance (A); depression was the only factor associated with performance in the PASAT 2.0 (B); both fibromyalgia and depression were associated with performance in d2TA (C); and, depression and fibromyalgia showed interaction in the Stroop Interference Index, indicating that the effect of fibromyalgia in this measurement depended on whether the subject showed signs of depression or not (D).



A shows the mean scores of TMTBA, which was not associated neither fibromyalgia nor depression; **B** shows the mean scores of PASAT 2.0, which was associated only with depression; **C** shows the mean scores of d2 TA scores, which was associated both with fibromyalgia and depression; **D** shows the mean scores of Stroop Interference Index with significant interaction between depression and fibromyalgia.

(*) Statistically significant difference of P-value <0.05 is marked with asterisks.

Fig 2. Mean comparisons in cognitive tests, separating patients with and without fibromyalgia and those who were depressed and non-depressed. These figures show the 4 different scenarios: A) no effect; B) an effect associated with depression; C) an effect associated with both depression and fibromyalgia; D) an effect associated with the interaction between the two.

Discussion

In this study, we provide new evidence to further our understanding of the effects of FM on cognitive performance. We have done this separating the attributable effects of potential confounding variables and, in particular, the effects explained by depressive symptoms, and by also taking into account the influence of anxiety and sleep dysfunction.

First, and as expected, a very large discrepancy was found between the FM and Healthy groups with respect to measurements relating to depression, anxiety and sleep quality. The FM group showed high levels of depression, anxiety and sleep dysfunction: 86% of subjects scored within the range of depressive symptoms, 68% within the range associated with significant levels of anxiety and 99% showed poor sleep quality. These results agree with those of the vast majority of studies undertaken with FM patients: exhibiting a high presence of anxiety, depressive and sleep disorders in this population (18,54–56). In contrast, the FM and Depressive groups did not differ in their depressive and anxious symptoms, although the FM group exhibited worse sleep quality than the Depressive group. This finding was in line with Choy (57), who suggested that sleep dysfunction might be pathogenic in fibromyalgia. This is also important because it has been identified as one of the main domains interfering with patient quality of life (58).

With regard to the specific objectives of the study in terms of cognitive performance, the first finding was that the differences initially found between the FM and the Healthy groups in the majority of the cognitive measurements subsequently disappeared when we adjusted for depression, anxiety and sleep quality, leaving only differences in the Stroop Interference task. This lack of difference in most of the cognitive tests supports our main hypothesis that the differences in cognitive performance between groups could mainly be explained by depression for most cognitive domains. Moreover, this is also in line with earlier studies that showed no significant differences in the cognitive performance of patients with fibromyalgia when depression components were controlled (10,22,59). The results presented by Sletvold (11) and

Landrø (12), who also studied cognitive performance in FM patients, comparing their performance with those of a healthy control group and a group of patients with Major Depression, ran along the same lines. They found that both patients with FM and depression shared a nonspecific deficit in their capacity to process information and long-term recall memory. Even so, other studies involving FM patients failed to find any relationship between the intensity of the depressive symptoms and cognitive performance (4,23,25,33,60). It is also worth mentioning the fact that there were significant methodological differences between these studies and our own, as many of the previous studies did not include patients with depression, whether because this had been an exclusion criterion or because the intensity of the depressive symptoms had been either null or mild over their whole sample. As a result, those samples were different from ours and it is not, therefore, strange to find different results. Our experience in working with patients with FM leads us to believe that the high proportion of depressive symptoms found in the patients who participated in our study should not be regarded as unusual.

The association identified in this study in the Interference task of the Stroop Test had also been previously demonstrated in other studies involving patients with FM. Martinsen et al (61) found pronounced differences between FM patients compared to healthy controls in the incongruent condition with respect to the congruent condition of this same task. This was also associated with a reduced activation of the caudate nucleus, lingual gyrus, temporal areas and the hippocampus in FM patients. Similarly, Mercado et al (62) found a significant emotional Stroop interference effect in FM patients when recording their brain activity with event-related potentials. The results of this study revealed that the cognitive inhibition associated with a very automatic response elicited greater prefrontal neural activity when symptom-related stimuli were processed. These results were only observed for the FM group which led the authors to suggest a specific difficulty in cognitive inhibition in fibromyalgia patients under conditions linked with their disease. These results highlight the problems identified in this population with

respect to the ability to detect conflicts and automatically inhibit unwanted irrelevant responses. This is a capacity that allows individuals to regulate information processing in order to deal with a concurrent task and constitutes a central component of executive control and one that is critical for inhibiting response tendencies (63).

The second important finding of this study concerns the comparison between the FM and Depressive groups with respect to cognitive performance. Both groups showed similar levels of performance in most of the cognitive tests, with the exception of measures of selective attention and flexibility. The Depressive group showed the worst performance in all of the tasks in the d2 Test of Attention. Several previous studies have identified cognitive dysfunction in depressed patients, especially affecting the domains of attention, memory, psychomotor speed, processing speed and executive function (19–21). The FM group also showed a greater number of perseverative errors in the BCST test than the Depressive group, suggesting that this could be a specific dysfunction related to fibromyalgia. The results from Walteros et al. (59) were similar; they found that FM patients displayed more perseveration errors in CALT, an experimental learning task designed to assess the acquisition of arbitrary associations between targets and colours (64). This impairment of cognitive flexibility in fibromyalgia patients would also be compatible with passive and maladaptive coping responses that have been described in individuals with pain-related conditions (65).

The secondary analysis performed in this study to separately evaluate the effects of depression and fibromyalgia on cognitive tests allowed us to refine our main hypothesis that differences in cognitive performance between groups could be explained by depression for most cognitive domains but that some would exhibit a specific effect attributable to fibromyalgia. Based on the results of this secondary study, and taking into account the high comorbidity between fibromyalgia and depression, FM patients might be expected to perform more poorly on tasks involving short term memory, working memory, selective attention, flexibility, processing

speed, inhibition and flexibility. Some of this impaired performance seems to be related to depression (short term memory, working memory and measures that assessed inattention), other to the additive effect of FM and depression (selective attention) and the rest to the effects of interaction between FM and depression (processing speed, inhibition and flexibility). Special attention should be given to these significant interactions and their interpretation. The effect of depression in these cognitive tasks is different depending on whether or not the person has FM. The final result did not, therefore, correspond to the sum of these 2 factors, but had an effect of its own. In d2TR, a selective attention task that also measured processing speed, we found that patients with FM and depression performed better than those without FM and depression. This suggests that FM could have acted as a protector against the clearly negative effects of depression as far as processing speed and selective attention were concerned. It would thus have minimized the effects that depression could have had on its own. This was not, however, maintained in the rest of tasks that also measured this function, such as the Stroop Reading Words and Stroop Word Colors tests. In these tasks, the main differences were found in the non-Depression group. In them, the patients with FM showed the worst levels of performance. However, this poor result was not maintained in the group of people with depression; they did not present any significant differences in performance for this task. This may suggest that when depression is present, the effects of FM are matched by those of depression, but when there is no depression, the deleterious effects of FM are clearly visible. Similar conclusions were drawn in relation to inhibition as measured by the Stroop Interference Index. Finally, In the BCST perseverative errors task, the patients who showed the worst performance (those who produced the most perseverative errors) were the ones with both FM and depression. In the group without depression, on the other hand, there were no observable differences in the number of errors, whether the patients had FM or not. Although the reasons for these findings are likely to require further analysis, all of the interactions observed confirmed that the effects of the two key factors: depression and FM, should not be minimized.

The possible effects of interactions between them should therefore be considered. What is more, these interactions could explain some of the discordances found between the results of different studies undertaken with this population, particularly considering that interactions between different variables have hardly ever been analyzed. This factor may also help to explain the high level of heterogeneity identified in these patients. To the best of our knowledge, this is a novel finding, although further studies will be required to validate these results. No differences were identified in the performance of the participants with respect to the cognitive load of the tests administered. This contrasted with the findings from another recent work carried out by the same authors (66).

One of the strengths of our study was that it included a reasonable range of neuropsychological tasks covering the main attentional and executive areas; another was the sample size, which was larger than in previous studies. Moreover, the design of this study allowed us to separate the effects of potential confounder variables from FM in relation to cognitive performance and to study interactions between different variables.

However, our study also presents some methodological limitations. First, there may have been a degree of selection bias, because it was not possible to randomize the selection of participants; instead, it was the subjects themselves who decided whether or not to participate in the study. Even so, it is worth mentioning that refusal to participate in the study was minimal, in both the patient and control groups, as was the loss of cases during the assessment. Further, the present study only recruited women; this allowed us to provide greater homogeneity in the sample, but future studies should be replicated including men with fibromyalgia. Second, this is a case-control study and, therefore, only statistical association can be studied. No causality can be attributed to the explanatory variables (mainly fibromyalgia and depression) on the responses. Third, it is also important to remark that when we designed this study, we were aware of the

unfeasibility of including the same number of controls than cases given that fibromyalgia patients exhibit a lower educational level than the general population. Given that the performance on cognitive tasks is related to the educational level, we were interested to focus on recruiting the largest number of cases, taking into account our actual possibilities, and matching pairs of them with one single control. However the statistical results obtained with the proposed design shows that we achieved enough power to solve our hypothesis. Furthermore, the matching ratio of cases with patients with depression was 3:1, given once again the unfeasibility of a 1:1 ratio which could have caused an increase of the type II error, with a consequent loss of statistical power. That said, the present study may well reflect the current reality of FM patients, and the fact that the control group was enriched with patients with depression allowed us to assess the effects of FM itself, having previously adjusted for depression. Larger observational studies including non-depressed FM patients should also be undertaken. In our study we limited our work to evaluating the presence or absence of a potential interaction between fibromyalgia and depression in the responses. In this respect, beta values and F statistics could also have been presented in Table 4, in addition to p-values, for interpretation purposes. We have intentionally omitted this information for the sake of simplicity; we believe that this deeper level of analysis could be reserved for future work, which would ideally include an increased sample size and perhaps also the fitting of non-linear models. Finally, we must also discuss the possible limitations associated with a lack of control over medication that the patients were taking, having excluded patients who were taking treatment with neuroleptics but allowing treatment with anxiolytic agents and antidepressants. It is important to note, however, that treatment with anxiolytics was at low doses for all patients. Further, the present study has specifically focused on analyzing the effect of depression as a potential confounder in the cognitive performance of patients with fibromyalgia. However, future studies should also include an in depth analysis of the role of anxiety as this is a symptom

with a high prevalence in this disease and one that also has significant repercussions on cognitive functions.

In summary, these results lead us to conclude that fibromyalgia patients show characteristic cognitive dysfunction in their attentional and executive domains. While many of these can be explained by the effects of depressive symptoms, some others seem to also depend on the effects of fibromyalgia. More specifically, we found that short-term auditory memory, working memory and inattention scores were all associated with depression alone, whereas selective attention was associated with both depression and fibromyalgia, and processing speed, cognitive flexibility and inhibitory control showed significant interactions between depression and fibromyalgia

From a clinical practice perspective, we must consider emotional symptoms, such as depression and anxiety, to be an essential part of the cognitive performance of patients with fibromyalgia; it therefore makes no sense to analyze them separately. All these results suggest that improving emotional symptoms in this population would reduce the impairment of attentional processes even though impairment of cognitive flexibility and inhibition would still remain. Our findings also highlight the importance of clinicians understanding this pattern of cognitive dysfunction in order to provide a specific approach that could be used to address both the emotional and cognitive domains and thus help to improve the cognitive performance of those suffering from fibromyalgia.

Acknowledgments

The authors would like to thank the subjects who agreed to participate in the study. We are also grateful to all of our colleagues in the fibromyalgia unit at the GSS-Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida (Spain).

REFERENCES

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg D, Katz RS, Mease PJ, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010 May;62(5):600–10.
2. Gelonch O, Garolera M, Rosselló L, Pifarré J. Disfunción cognitiva en la fibromialgia [Cognitive dysfunction in fibromyalgia]. *Revista de neurologia*. 2013;56(11):573–88.
3. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashiq S. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2008 Oct 31;139(3):610–6.
4. Tesio V, Torta DME, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E, et al. Are Fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis care & research*. 2015 Jul 21;67(1):143–50.
5. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2009 May;35(2):299–311.
6. Leavitt F, Katz RS. Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2008 Aug;14(4):214–8.
7. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Calandre EP, Delgado-Rodríguez A, Bechara A. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2009 Feb;24(1):113–22.
8. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarré J. Executive Function in Fibromyalgia: Comparing Subjective and Objective Measures. *Comprehensive Psychiatry*. 2016;66:113–22.
9. Shmygalev S, Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Marcus H, Jübner M, Sabatowski R, et al. Assessing Cognitive and Psychomotor Performance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain and therapy*. 2014 Oct 25;3(2):85–101.
10. Walitt B, Roebuck-Spencer T, Bleiberg J, Foster G, Weinstein A. Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatology international*. 2008

Apr;28(6):561–6.

11. Sletvold H, Stiles TC, Landrø NI. Information processing in primary fibromyalgia, major depression and healthy controls. *The Journal of rheumatology*. 1995 Jan;22(1):137–42.
12. Landrø NI, Stiles TC, Sletvold H. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of psychosomatic research*. 1997 Mar;42(3):297–306.
13. Berryman C, Stanton TR, Jane Bowering K, Tabor A, McFarlane A, Lorimer Moseley G. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013 Aug;154(8):1181–96.
14. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL. Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clinical psychology review*. Elsevier Ltd; 2014;34(7):563–79.
15. Crofford LJ. Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. Elsevier Ltd; 2015;29(1):1–9.
16. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PloS One*. 2015;10(9):e0138024.
17. Liedberg GM, Björk M, Börsbo B. Self-reported nonrestorative sleep in fibromyalgia - relationship to impairments of body functions, personal function factors, and quality of life. *Journal of pain research*. 2015;8:499–505.
18. Comeche MI, Pardo JO, Rodríguez M de la F, Díaz MI, Vallejo MÁ. Structure and adequacy of the Beck Depression Inventory in patients with fibromyalgia. *Psicothema*. 2012;24:668–73.
19. Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict KB. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006 Jan;18(2):217–25.
20. Farrin L, Hull L, Unwin C, Wykes T, David A. Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2003 Jan;15(1):98–104.

21. Landrø NI, Stiles TC, Sletvold H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*. 2001 Jan;14(4):233–40.
22. Suhr J a. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*. 2003 Oct;55(4):321–9.
23. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis and rheumatism*. 2001 Sep;44(9):2125–33.
24. Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008 Jan;69 Suppl 2:20–4.
25. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A, Moliner-Urdiales D, Reverter-Masía J. [Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety]. *Psicothema*. 2008;20:427–31.
26. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis and rheumatism*. 2008 Jul 15;59(7):961–7.
27. Munguía-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *Journal of sleep research*. 2012 Feb;21(1):73–9.
28. Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, et al. The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health and quality of life outcomes*. 2011 Jan;9:71.
29. Seelye A, Mattek N, Howieson D, Riley T, Wild K, Kaye J. The Impact of Sleep on Neuropsychological Performance in Cognitively Intact Older Adults Using a Novel In-Home Sensor-Based Sleep Assessment Approach. *The Clinical neuropsychologist*. 2015 Feb 2;1–14.
30. Fortier-Brochu E, Morin CM. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep*. 2014 Nov;37(11):1787–98.
31. Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, Buela-Casal G. Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & health*. 2011 Jun;26(6):765–80.

32. Reyes Del Paso G a, Pulgar a, Duschek S, Garrido S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *European journal of pain (London, England)*. 2012;16(3):421–9.
33. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2010 Aug;21(March 2012):37–41.
34. Wechsler D. WAIS - III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. Madrid: TEA Ediciones; 1999.
35. Folstein MF, Folstein SE MP. “Mini-mental State”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–98.
36. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II. Beck Depression Inventory. Manual. Second Edi. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.; 1996.
37. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual. BDI-II. *Inventario de Depresión de Beck-II (Adaptación española: Sanz, J., y Vázquez, C.)*. Pearson, editor. Madrid; 2011.
38. Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychological Medicine*. 1986 Feb;16(1):135–40.
39. Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF, Peña C, Quintanal RG, Labrador Lopez M. Two stage design in a community survey. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1986 Jul;149:88–97.
40. Brickenkamp R, Zillmer E. D2. Test de atención. *Adaptación española de Nicolás Seisdedos Cubero [D2 Test of Attention. Spanish adaptation by Nicolás Seisdedos Cubero]*. Madrid: TEA Ediciones; 2004.
41. Conners CK, Epstein JN, Angold A, Klaric J. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of abnormal child psychology*. 2003 Oct;31(5):555–62.
42. Golden C. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. In

Chicago, Illinois: . pp.: Skoelting; 1978. p. 1–32.

43. Reitan RM. Validity of Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*. 1958;8:271–6.
44. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 2005 May;25(1):46–59.
45. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and motor skills*. 1977 Apr;44(2):367–73. 038
46. Bezdjian S, Baker LA, Lozano DI, Raine A. Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *British Journal of Developmental Psychology*. 2009 Jun;27(2):365–83.
47. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of general psychology [Internet]*. 1948 Jul [cited 2014 Feb 4];39(1):15–22.
48. Golden C. Stroop. *Test de colores y palabras*. 3rd ed. Madrid: Ediciones TEA; 2001.
49. Reitan RM. *Trail Making Test: manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.; 1992.
50. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *Journal of Personality Assessment*. 1996 Dec;67(3):588–97.
51. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologist, editor. *Handbook of Modern Personality*. Palo Alto, CA; 1970.
52. Seisdedos M. STAI: Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Madrid: TEA Ediciones; 1982.
53. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989 May;28(2):193–213.
54. Amutio A, Franco C, Pérez-Fuentes MDC, Gázquez JJ, Mercader I. Mindfulness training for reducing anger, anxiety, and depression in fibromyalgia patients. *Frontiers in psychology*.

2014 Jan;5:1572-1580.

55. Torta R, Pennazio F, Ieraci V. Anxiety and depression in rheumatologic diseases: the relevance of diagnosis and management. *Reumatismo*. 2014 Jan;66(1):92–7.
56. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78(2):88–95.
57. Choy EH. Current treatments to counter sleep dysfunction as a pathogenic stimulus of fibromyalgia. *Pain management*. 2016 Jun 17
58. Salaffi F, Mozzani F, Draghessi A, Atzeni F, Catellani R, Ciapetti A, et al. Identifying the symptom and functional domains in patients with fibromyalgia: results of a cross-sectional Internet-based survey in Italy. *Journal of pain research*. 2016;9:279–86.
59. Walteros C, Sánchez-Navarro JP, Muñoz MA, Martínez-Selva JM, Chialvo D, Montoya P. Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of psychosomatic research*. 2011 Mar];70(3):294–301. 1
60. Cherry BJ, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge DN, Jones CJ. Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2014 Mar;69(2):199–208.
61. Martinsen S, Flodin P, Berrebi J, Lofgren M, Bileviciute-Ljungar I, Ingvar M, et al. Fibromyalgia patients had normal distraction related pain inhibition but cognitive impairment reflected in caudate nucleus and hippocampus during the Stroop color word test. *PLoS ONE*. 2014;9(10).
62. Mercado F, González JL, Barjola P, Fernández-Sánchez M, López-López A, Alonso M, et al. Brain correlates of cognitive inhibition in fibromyalgia: emotional intrusion of symptom-related words. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2013 May;88(2):182–92.
63. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences [Internet]*. Elsevier Ltd; 2014;18(4):177–85.
64. Blay N, Barceló F, Montoya P, Yagüez L. Age-related differences in executive control: Introducing the Canavan Conditional Associative Learning Task (C-CALT). In: Reinvang I,

Greenlee MW, Herrmann M, editors. The Cognitive Neuroscience of Individual Differences. Oldenburg: Bis-Publishers; 2003. p. 267–78.

65. Tan G, Teo I, Anderson KO, Jensen MP. Adaptive Versus Maladaptive Coping and Beliefs and Their Relation to Chronic Pain Adjustment. *The Clinical Journal of Pain*. 2011;27(9):769–74.
66. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarré J. Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2017 Mar 17;1–13.
67. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population : results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008;26(4):519–26.

S1 Appendix. Description of the neuropsychological tests used in the study

Digit Span Forward (1)

This task was used to measure the short-term verbal memory, and it involved the immediate recall forward of increasingly longer strings of digits that were read to the subjects. The score was the length of the longest list that a subject could recall.

D2 Test of Attention (2)

This instrument is a time test of selective and sustained attention that includes 14 lines with “d” and “p” that are marked with different numbers of strokes. Participants were requested to cancel successive each d with two strokes in each line as quickly as possible and with the fewest number of mistakes. For analysis values we used the total number of finished items (TR score), the total number of correct answers (TA score), and two composite scores, TOT score, obtained from subtracting errors from the number of total answers, and CON score, obtained from subtracting commission errors from the number of total correct answers. TR score was used as a measure of processing speed and the other measures were used to evaluate the selective attention.

Continuous Performance Test (3)

Sustained attention and impulsivity was assessed with the Psychology Experiment Building Language (PEBL) Continuous Performance Task (CPT). In this task, subjects have to respond by pressing a button to target letters presented on the computer screen except when the letter “X” appeared. In the present study we used the number of commission errors (when a response is given after an “X” letter appears on the screen) as a measure of impulsivity and the number of omission errors (when the participant fails to respond to the target stimulus) as a measure of inattention.

Stroop Color and Word Test (4)

This test consists of three cards, the Word Card, with 100 color words (red, blue, green) printed in black ink; the Color Card, with 100 Xs printed in blue, red, or green ink; and the Color–Word Card, with 100 names of colors printed in an incongruent color. Participants are asked to read the words (Word Card) or to name the ink color (Color and Color-Word Card) as quickly as possible with a time limit of 45 seconds. The Word Card provides a measure of automatic processing speed, and the Color Card a measure of processing controlled speed. In addition, an interference index was calculated by subtracting the number acquired in the word-color incongruent subtask from the number recorded in the color subtask, as suggested by the author (4). This score was used as a measure of the efficiency of inhibitory mechanisms (5).

Trail Making Test (6)

The Trail Making Test is a set of visual search and sequencing tasks involving motor speed, attention and the ability to alternate between categories (set-shifting). On TMT-A, subjects are asked to connect numbers consecutively (eg, 1-2-3), whereas on TMT-B, they alternated between consecutive numbers and letters (eg, 1-A-2-B). Scores are the amount of time taken to complete each part. We were interested specifically in evaluating the set-shifting, and we used a score based on the subtraction of time to complete part A from time to complete part B.

N-back Paradigm (7)

This task, which assesses working memory, was performed by computer. Subjects were required to monitor a continuous sequence of letters and to respond, pressing a key, whenever the stimulus that was presented was the same as the one presented n trials previously, where n was 1 (1-back), 2 (2-back) and 3 (3-back). Total scores ranged from 0 to 18, with higher scores indicating better performance. Outcomes were the total number of correct responses in the each condition.

Paced Auditory Serial Addition Task -PASAT- (8)

This is a test which assesses working memory, as well as sustained attention, auditory processing speed, calculation ability and stimulus competition filtering skill (8). Subjects add consecutive numbers 1–9 presented by auditory tape and respond orally with a sum. As each digit is presented, patients sum that number with the digit that was presented before it. In this study we used the version included in the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test for Multiple Sclerosis (9) and auditory stimuli were presented through computer. There are two trials, with different presentations rates: in trial 1 presentation rates are 3.0 seconds (PASAT 3.0) and in trial 2 are 2.0 seconds (PASAT 2.0). The score for each trial is the number of correct responses over 60 digits presented.

Go-NoGo Task (10)

The Go-Nogo task is a computerized test of response time and response inhibition where a motor response must either be executed or inhibited. Our version was programmed using the Psychology Experiment Building Language (PEBL) (11). During this task, participants were required to watch a sequential presentation of letters “P” and “R” on a computer and respond to a target letter by pressing a key. It consisted in two conditions, in the first condition (Go condition), participants were asked to press a button in response to the letter “P” and withhold their response to the letter “R”, and in the second condition (NoGo condition) participants were asked to make a response to the letter R and withhold their response to the letter P. The scores used were the number of errors in Go and NoGo conditions (“Go errors” and “NoGo errors”). Go errors were considered as an indicator of inattention, and NoGo errors were considered as indicator of impulsivity (12).

Berg Card Sorting Test-64 (13)

The Berg Card Sorting Task (BCST) is a computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test assessing the ability to change cognitive strategies in response to changing environmental contingencies. The task was implemented in PEBL (11). Participants were asked to sort a series of cards that had simple stimuli characterized by three relevant categories (color, form, and number) to four reference cards. The rules for correctly sorting the cards were modified during the performance of the test. Participants must complete a total of 48 trials. We chose the total number of categories achieved as a measure of abstract reasoning, and the total number of perseverative errors as a measure of cognitive flexibility.

WAIS-III-R Vocabulary subtest

We used the vocabulary subtest of the Weschler-III scale (1), scaled score, as a measure of premorbid intelligence. Participants provided definitions of words presented in the order of increasing difficulty

REFERENCES

1. Wechsler D. WAIS - III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. Madrid: TEA Ediciones; 1999.
2. Brickenkamp R, Zillmer E. D2. Test de atención. Adaptación española de Nicolás Seisdedos Cubero [D2 Test of Attention. Spanish adaptation by Nicolás Seisdedos Cubero]. Madrid: TEA Ediciones; 2004.
3. Conners CK, Epstein JN, Angold A, Klaric J. Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of abnormal child psychology*. 2003 Oct;31(5):555–62.
4. Golden C. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. In Chicago, Illinois: . pp.: Skoelting; 1978. p. 1–32.
5. Dempster FN. The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review*. 1992;12(1):45–75.
6. Reitan RM. Validity of Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*. 1958;8:271–6.
7. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping*. 2005 May;25(1):46–59.
8. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and motor skills*. 1977 Apr;44(2):367–73.
9. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685–91.
10. Bezdjian S, Baker LA, Lozano DI, Raine A. Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *British Journal of Developmental Psychology*. 2009 Jun;27(2):365–83.
11. Mueller ST, Piper BJ. The Psychology Experiment Building Language (PEBL) and PEBL Test Battery. *Journal of neuroscience methods* [Internet]. 2014 Jan 30;222:250–9.

12. Barkley RA. The ecological validity of laboratory and analogue assessment methods of ADHD symptoms. *Journal of abnormal child psychology*. 1991 Apr;19(2):149–78.
13. Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of general psychology*. 1948 Jul;39(1):15–22.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

TABLE 1. Estimated parameters (beta) and standard deviations (SE) for cognitive tests in patients with and without fibromyalgia separately in subjects with and without depressive symptoms

Cognitive Tests	Model with depression		Model with depression and fibromyalgia				Model with depression, fibromyalgia an their interaction				Interaction Fibromyalgia x Depression Beta (SE)	p-value
	Depression Beta (SE)	p-value	Fibromyalgia Beta (SE)	p-value	Depression Beta (SE)	p-value	Fibromyalgia Beta (SE)	p-value	Depression Beta (SE)	p-value		
Digit span	-0.53 (0.14)	0.0003	-0.15 (-0.15)	0.32	-0.45 (0.16)	0.007	-0.42 (-0.42)	0.13	-0.60 (0.21)	0.005	0.39 (0.33)	0.24
d2-TR	-70.91(13.76)	<0.00001	51.25(51.25)	0.0006	-96.69(15.24)	<0.00001	7.54 (7.54)	0.77	-122.06 (19.39)	<0.00001	64.54 (30.93)	0.04
d2-TA	-32.78 (6.3)	<0.00001	20.85(20.85)	0.002	-43.27 (7.03)	<0.00001	7.03 (7.03)	0.55	-51.28 (9)	<0.00001	20.40 (14.36)	0.16
d2-TOT	-63.95(14.48)	0.00002	55.32(55.32)	0.0004	-91.78(16.01)	<0.00001	22.45 (22.45)	0.4	-110.8 (20.49)	<0.00001	48.53 (32.68)	0.14
d2-Con	-32.85(6.41)	<0.00001	21.83(21.84)	0.002	-43.83 (7.14)	<0.00001	8.84 (8.84)	0.46	-51.38 (9.14)	<0.00001	19.19 (14.58)	0.19
CPT Commission errors	0.52 (0.32)	0.11	-0.32 (-0.32)	0.36	0.68 (0.37)	0.06	0.25 (0.25)	0.7	1.00 (0.47)	0.03	-0.83 (0.76)	0.28
CPT Omission errors	2.59 (1.01)	0.01	1.67 (1.67)	0.13	1.73 (1.15)	0.14	0.751 (0.75)	0.7	1.20 (1.48)	0.42	1.35 (2.37)	0.57
Stroop Reading Words	10.76(2.42)	0.00001	0.51 (0.51)	0.85	-11.02 (2.78)	0.0001	-10.01 (-10.01)	0.03	-17.13 (3.51)	<0.00001	15.48 (5.58)	0.006
Stroop Color Naming	-8.72 (1.66)	<0.00001	-0.90 (-0.9)	0.62	-8.27 (1.9)	0.00002	-8.96 (-8.96)	0.005	-12.95 (2.39)	<0.00001	11.86 (3.8)	0.002
Stroop Word-Color	-7.85 (1.38)	<0.00001	-1.38 (-1.38)	0.36	-7.14 (1.58)	0.00001	-7.95 (-7.95)	0.003	-10.95 (1.99)	<0.00001	9.67 (3.17)	0.003
Stroop Interference Index	-4.87 (0.92)	<0.00001	-0.25 (-0.25)	0.8	-4.74 (1.06)	0.00001	-4.81 (-4.82)	0.006	-7.39 (1.33)	<0.00001	6.71 (2.11)	0.002
TMTBA	6.56 (6.88)	0.34	8.85 (8.86)	0.24	1.99 (7.88)	0.8	13.42 (13.42)	0.32	4.51 (10.05)	0.65	-6.60 (16.27)	0.69
1-back. correct responses	-0.32 (0.33)	0.33	-0.70 (-0.7)	0.049	0.04 (0.37)	0.92	-1.28 (-1.28)	0.04	-0.30 (0.48)	0.53	0.85 (0.76)	0.27
2-back. correct responses	-1.39 (0.56)	0.01	-0.58 (-0.58)	0.35	-1.10 (0.65)	0.09	-1.55 (-1.55)	0.16	-1.67 (0.83)	0.046	1.42 (1.32)	0.28
3-back. correct responses	-1.70 (0.59)	0.005	-0.73 (-0.73)	0.26	-1.33 (0.68)	0.0503	-2.03 (-2.03)	0.08	-2.09 (0.87)	0.02	1.92 (1.38)	0.17
PASAT 3.0	-8.54 (2.08)	0.00006	-3.29 (-3.29)	0.15	-690 (2.36)	0.004	-8.69 (-8.69)	0.03	-10.03 (3.02)	0.001	7.98 (4.81)	0.1
PASAT 2.0	-8.50 (2.06)	0.00006	-4.39 (-4.39)	0.049	-6.32 (2.32)	0.007	-8.14 (-8.14)	0.04	-8.5 (2.98)	0.005	5.53 (4.74)	0.25
Go errors	2.11 (0.73)	0.004	-0.76 (-0.76)	0.34	2.49 (0.83)	0.003	0.323 (0.32)	0.82	3.09 (1.06)	0.004	-1.56 (1.71)	0.36
No-Go errors	0.69 (0.27)	0.01	0.012 (0.01)	0.97	0.68 (0.31)	0.03	-0.003 (0)	1	0.68 (0.4)	0.09	0.022 (0.64)	0.97
Reaction Time Go responses	20.13(12.42)	0.11	19.63(19.63)	0.14	10.27(14.07)	0.47	50.495 (50.49)	0.04	27.51 (17.91)	0.13	-44.51 (28.78)	0.12
Reaction Time NoGo responses	18.61 (13.6)	0.17	18.37(18.37)	0.21	9.26 (15.5)	0.55	38.586 (38.59)	0.14	20.76 (19.88)	0.3	-29.35 (31.76)	0.36
BCST. categories	-0.54 (1.03)	0.6	1.75 (1.75)	0.12	-1.37 (1.16)	0.24	4.579 (4.58)	0.02	0.28 (1.47)	0.85	-4.20 (2.35)	0.08
BCST. perseverative errors	1.14 (0.88)	0.2	2.61 (2.61)	0.006	-0.11 (0.97)	0.91	-0.375 (-0.37)	0.82	-1.85 (1.23)	0.13	4.432 (1.96)	0.03

DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Con la revisión bibliográfica de los estudios realizados desde 1990 hasta 2012 sobre las funciones cognitivas en la FM constatamos que las quejas de problemas cognitivos son una constante en el colectivo de pacientes con FM, pero que este hecho contrasta con la escasez de estudios bien sistematizados de los que se dispone que hayan tenido como foco de interés principal estudiar estas quejas cognitivas. Los resultados de la revisión bibliográfica también pusieron de relevancia la gran dispersión de los resultados de estos estudios, que difícilmente permiten llegar a una conclusión con una buena robustez respecto a cuál es el significado real que tienen las quejas cognitivas que refieren las pacientes o cuál es el perfil de rendimiento cognitivo de estas pacientes. Donde existe mayor acuerdo entre los autores, aunque éste no es total, es en la identificación de un rendimiento deficitario en la memoria de trabajo y en las capacidades atencionales de nivel superior en las personas con FM. Finalmente, los resultados de esta revisión también constataron que los estudios realizados hasta el momento difícilmente permiten establecer el papel que juegan algunos de los síntomas de la FM en las funciones cognitivas, principalmente los trastornos del sueño, el grado de dolor o los trastornos emocionales.

A partir de estos resultados diseñamos nuestra investigación con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre la realidad de las funciones cognitivas en las personas diagnosticadas de FM, y con la voluntad de superar algunas de las limitaciones de los estudios previos. Para ello partimos de la base de los resultados de estudios previos en los que había mayor concordancia entre los autores, por lo que nos centramos en analizar específicamente el rendimiento en los dominios atencionales y ejecutivos.

En primer lugar, los resultados de este trabajo nos permiten corroborar la elevada presencia de trastornos del estado de ánimo en el grupo de pacientes con FM, situándose éstos entre el 82%-86% en síntomas depresivos y el 69-70% en síntomas de ansiedad. Además, un 99% de pacientes referían tener una mala calidad del sueño. Estos resultados van en la misma línea que los obtenidos por otros autores, lo que nos permite afirmar que estos síntomas probablemente constituyan un patrón común de alteración en los pacientes con FM (Amutio, Franco, Pérez-Fuentes, Gázquez, & Mercader, 2014; Comeche, Pardo, Rodríguez, Díaz, & Vallejo, 2012; Fietta et al., 2007; Torta, Pennazio, & Ieraci, 2014). Junto a esta primera constatación, también evidenciamos la elevada frecuencia de las quejas cognitivas en las pacientes con FM, hecho que también ha sido reportado extensamente en la literatura (Bennett et al., 2007; Tesio et al., 2015; Walitt et al., 2016).

Como hecho diferencial de nuestro estudio respecto a la mayoría de los estudios publicados, nosotros cuantificamos estas quejas, y encontramos que un 82.9% de las pacientes con FM manifestaron quejas de problemas cognitivos (un 60% presentaron quejas de problemas de intensidad moderada a severa y un 12.9% de intensidad leve). Además, también confirmamos la estrecha asociación entre las quejas cognitivas que presentan las pacientes con FM y los síntomas depresivos, en la misma línea como ya lo habían señalado estudios previos desarrollados en otros colectivos (Balash et al., 2013; Chin, Oh, Seo, & Na, 2014; Montenegro et al., 2013; Rowell, Green, Teachman, & Salthouse, 2016). Pero nuestros resultados amplían la base de los conocimientos actuales en este tema al constatar que las quejas cognitivas no se explican exclusivamente por los síntomas depresivos, sino que también el rendimiento en la memoria de trabajo y las dificultades en el funcionamiento cotidiano fueron variables predictivas de las quejas cognitivas en nuestra muestra de pacientes con FM. Estos resultados coinciden con resultados de algunos estudios previos realizados con otros colectivos de pacientes y también en población no-clínica que habían señalado la relación de las quejas cognitivas subjetivas con problemas en algunos dominios de las funciones ejecutivas, principalmente en la memoria de trabajo (Bassel, Rourke, Halman, & Smith, 2002; Matotek, Saling, Gates, & Sedal, 2001; Steinberg et al., 2013; Weber, Mapstone, Staskiewics, & Maki, 2012) y también con mayores dificultades en las actividades cotidianas (Montejo, Montenegro Peña, Fernández, & Maestú, 2012).

Al comparar el funcionamiento ejecutivo en medidas subjetivas y objetivas entre pacientes con FM y un grupo control de mujeres sanas, identificamos un peor rendimiento en el grupo FM en ambos tipos de medidas. Pero cuando analizamos el rendimiento de los sujetos controlando la influencia de los síntomas emocionales, ansiedad y depresión, comprobamos que la mayoría de las diferencias identificadas inicialmente desaparecían, confirmándose, una vez más, el importante papel que juegan estos síntomas en el rendimiento cognitivo, tanto subjetivo como objetivo. Algunos autores ya habían afirmado que las diferencias en el rendimiento cognitivo de los pacientes con FM se explicaban por los síntomas psiquiátricos (Landrø, Stiles, & Sletvold, 1997; Ojeda et al., 2017; Suhr, 2003). Ahora bien, nuestros resultados aportan un matiz diferencial a estos estudios al identificar unas diferencias en el rendimiento entre el grupo FM y el grupo control en unos dominios específicos de las funciones ejecutivas, después de controlar la influencia de los síntomas emocionales. Estas diferencias se registraron tanto en medidas subjetivas como objetivas. En concreto, el grupo FM continuó presentando una valoración significativamente peor en la subescala de Memoria de Trabajo del cuestionario BRIEF-A, que fue la medida utilizada para evaluar la percepción de los sujetos en los diferentes dominios del funcionamiento ejecutivo en la vida cotidiana, y un peor rendimiento en la tarea de interferencia del test de Stroop, utilizada para

evaluar el rendimiento objetivo de los sujetos en la capacidad de inhibición. Estos resultados coinciden con resultados de estudios previos en pacientes con FM, los cuales también identificaron dificultades en la memoria de trabajo (Munguía-Izquierdo et al., 2008; Tesio et al., 2015) y en la capacidad de inhibición (Cherry et al., 2014; Correa et al., 2011). Además, estos resultados también se encuentran en relación con resultados de estudios en los que, mediante técnicas de neuroimagen funcional, se identificaron diferencias en el patrón de activación cerebral entre el grupo FM y el grupo control mientras realizaban tareas de inhibición o de memoria de trabajo (Glass et al., 2011; Luerding et al., 2008; Seo et al., 2012).

Respecto a la percepción que los sujetos tenían de su funcionamiento en los diferentes dominios de las funciones ejecutivas, el grupo FM mostró una peor valoración en la mayoría de los dominios. Resultados similares fueron reportados por Williams et al. (2011). Si bien las diferencias en la valoración subjetiva de funcionamiento entre el grupo FM y el grupo control se relacionan mayoritariamente con los síntomas emocionales como ha sido expuesto en el apartado anterior, es importante señalar la relevancia clínica de estos resultados, teniendo en cuenta que en la vida diaria de los pacientes estos síntomas no se pueden disociar. En concreto, más de la mitad de los pacientes manifestaron experimentar problemas significativos en el control de impulsos, en la flexibilidad cognitiva, en la modulación de sus emociones, en su capacidad de iniciativa y de solución de problemas, en la memoria de trabajo y en la capacidad de planificación. Investigaciones previas con otros colectivos han demostrado que las quejas cognitivas están asociadas con una reducción de la calidad de vida y del bienestar subjetivo y con un peor funcionamiento cotidiano (Montejo et al., 2012; Zuniga, Mackenzie, Kramer, & McAuley, 2015). Ante estas evidencias, los resultados de nuestro trabajo ponen en relieve la necesidad de que en la práctica clínica se atiendan estas quejas que presentan las pacientes y se asignen recursos para evaluarlas y abordarlas de una manera global, teniendo en cuenta la complejidad que realmente representan. La correcta detección y abordaje de las quejas cognitivas permitiría diseñar programas específicos de intervención para su manejo y así ayudar a mejorar el desempeño cotidiano y la calidad de vida de las pacientes con FM.

Tal como esperábamos, no hallamos asociaciones significativas entre la mayoría de las medidas subjetivas y las objetivas. Esta falta de relación entre estos dos tipos de medidas ha sido señalada también en otros estudios (Li et al., 2013; Løvstad et al., 2012; Mohn & Rund, 2016; Rabin et al., 2006). La explicación que proponemos para esta falta de asociación va en la misma línea que la que ha sido publicada por algunos autores quienes han explicado que estos dos tipos de medidas en realidad están capturando procesos diferentes, ya que los tests cognitivos miden aspectos

aislados de la conducta, separando el efecto del ambiente, y habitualmente son ejecutados en entornos altamente estructurados, mientras que los cuestionarios sobre quejas cognitivas evalúan la interacción de la persona con el ambiente, que habitualmente es complejo e incluye demandas multifactoriales (Miskowiak et al., 2016). Consideramos que estos resultados justifican la importancia de incluir ambos tipos de medidas en la evaluación del funcionamiento cognitivo de las pacientes con FM, para así disponer de una información más completa y exacta sobre las dificultades cognitivas que presentan y su repercusión en su funcionamiento cotidiano.

Finalmente, los resultados de esta investigación también nos permitieron disponer de una mejor comprensión del papel que tiene la enfermedad para explicar por ella misma las alteraciones cognitivas de los pacientes, separándolo del papel que juegan los síntomas emocionales y en concreto los síntomas depresivos. Por este motivo, además de comparar el rendimiento del grupo FM con un grupo de controles sanos también los comparamos con un grupo de pacientes con trastorno depresivo, y comprobamos que no había diferencias en la mayoría de los dominios atencionales y ejecutivos entre el grupo FM y el grupo de pacientes con trastorno depresivo a excepción del número de errores perseverativos y del rendimiento en la atención selectiva. En concreto, el grupo FM presentó un peor rendimiento en el número de errores perseverativos, pero una mejor ejecución en el test de atención selectiva que el grupo depresivo. Walteros et al. (2011) también identificaron un mayor número de respuestas perseverativas en su grupo de pacientes con FM. La mayor ocurrencia de errores perseverativos se relaciona con un deterioro de la flexibilidad cognitiva, y en los pacientes con FM este hallazgo es compatible con el patrón de estrategias de afrontamiento pasivas y desadaptativas que ha sido descrito en individuos con condiciones relacionadas con el dolor crónico (Tan, Teo, Anderson, & Jensen, 2011). La alteración específica en la capacidad de atención selectiva en pacientes con trastornos depresivos también ha sido reportada previamente (Rock, Roiser, Riedel, & Blackwell, 2014).

La última parte de nuestro estudio nos permitió evaluar separadamente los efectos de los síntomas depresivos y los de la FM en el rendimiento neuropsicológico. Para hacerlo, se utilizaron modelos lineales que consideraron los efectos principales de la FM y los de la depresión y también su posible interacción. Esto nos permitió explorar si los efectos observados en el rendimiento neuropsicológico podían atribuirse exclusivamente a los síntomas depresivos, a la FM, a los efectos aditivos de ambas variables o a su interacción. En los resultados de este parte del estudio pudimos confirmar que los pacientes con FM presentan un patrón de rendimiento cognitivo en el que se encuentran alterados varios de los dominios de las funciones atencionales y ejecutivas.

Por una parte, el deterioro observado en el grupo más numeroso de variables se explicaría por el efecto de los síntomas depresivos; éstas son la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo y la atención sostenida. Un segundo grupo de variables en el que los pacientes mostraron alteración se corresponde a los efectos aditivos de presentar FM y depresión; a este grupo pertenecen las medidas de atención selectiva. Finalmente un tercer grupo de variables con un rendimiento alterado por parte de los pacientes con FM se correspondieron con aquellas medidas en las que el rendimiento de los pacientes se debía al efecto de la interacción de la FM con la depresión; estas fueron la velocidad de procesamiento, la inhibición y flexibilidad cognitiva. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que ha evaluado los efectos conjuntos y separados de la FM y la depresión sobre las funciones cognitivas, así como su interacción. Estos resultados son relevantes, pues permitirían explicar algunas de las discordancias entre los diferentes estudios realizados con esta población, ya que habitualmente no se han analizado las interacciones entre las diferentes variables.

Considerados en conjunto, nuestros resultados nos permiten concluir, en primer lugar, la importante prevalencia de quejas cognitivas que presentan las personas con FM, las cuáles hemos justificado que no sólo se explican por la presencia de síntomas emocionales. En este sentido, mediante los resultados de los estudios 2 y 3 hemos corroborado que, si bien las quejas cognitivas presentan una importante asociación con los síntomas depresivos, los problemas específicos relacionados con la memoria de trabajo continúan mostrando significación incluso después de haber aplicado ajustes por los efectos de los síntomas depresivos o ansiosos. Este hallazgo viene a confirmar resultados de estudios previos que habían señalado la existencia de problemas en la memoria de trabajo en las personas con FM. En segundo lugar, y en contraposición con esta primera conclusión, en nuestros resultados no hemos identificado estos déficits en la capacidad de memoria de trabajo al controlar por los efectos de los síntomas emocionales mediante las medidas objetivas. En concreto, en los estudios 3 y 4 identificamos que el grupo FM presentaba un peor rendimiento en las medidas objetivas de memoria de trabajo en comparación con el grupo control, aunque estas diferencias desaparecían al ajustar por los síntomas emocionales. Esta disociación de resultados puede explicarse por la constatación de que las medidas subjetivas y objetivas en realidad capturan procesos diferentes, como ha sido justificado en apartados anteriores de este capítulo.

La conclusión a la que nos llevan estos resultados es que las dificultades que los pacientes con FM presentan en su funcionamiento cotidiano debido a los problemas con la memoria de trabajo se explican por su asociación con los síntomas emocionales. Y en tercer y último lugar, nuestros resultados sí ratifican la alteración específica en la capacidad de inhibición y en la flexibilidad cognitiva que había sido reportada previamente en algunos estudios previos, la cual hemos demostrado que continúa presente incluso después de controlar por los efectos de los síntomas emocionales.

Mediante este estudio hemos tenido interés en destacar la importancia del constructo “quejas cognitivas” y su relación con el funcionamiento cotidiano y la calidad de vida de las persona con FM, y hemos reflejado la complejidad que conlleva este constructo. En concreto, hemos aportado evidencias que en él se hallan implicados otros componentes además de los síntomas depresivos, los cuales habían sido tradicionalmente relacionados con este constructo. Además, consideramos que es de especial interés la constatación de que los tres factores que nuestros resultados han señalado como predictores de las quejas cognitivas, esto es, los síntomas depresivos, las dificultades en la memoria de trabajo y la repercusión funcional, sólo explican una tercera parte de la varianza de este constructo, quedando aún una parte importante sin explicar. Ello señala la evidente necesidad de continuar investigando sobre estos factores para poder comprender el significado de las quejas cognitivas que refieren los pacientes. Además, nuestros resultados sirven de base para reafirmar la necesidad de que en la práctica clínica se evalúen y se tengan en cuenta las quejas cognitivas que pueden presentar estos pacientes y que éstas se consideren también como objetivos importantes en los programas de intervención que se diseñen para este colectivo.

A lo largo de este trabajo se han presentado muchas referencias sobre la gran comorbilidad existente entre la FM y la depresión. Este hecho resulta especialmente relevante para el enfoque de este estudio, asumiendo que ello justifica buena parte de las divergencias halladas en los resultados de las diferentes investigaciones sobre el funcionamiento cognitivo en la FM, debido a las diferentes metodologías utilizadas (inclusión o exclusión de pacientes con síntomas depresivos, aplicación de ajustes o no en función de la presencia de sintomatología depresiva o ansiosa, etc.). Si bien una gran parte del presente trabajo ha intentado controlar o separar las alteraciones cognitivas que se explican por la FM de las que se explican por los síntomas emocionales, en realidad nuestra hipótesis es que los síntomas depresivos probablemente sean inherentes a la FM.

Por este motivo, en nuestro último estudio acabamos afirmando que, a nivel práctico, no tiene sentido analizarlos por separado, ya que el perfil cognitivo que esperamos encontrar en los pacientes con FM probablemente será el resultado de la combinación de ambas condiciones.

Las conclusiones del trabajo que aquí se expone conllevan matizaciones, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, las cuales hemos intentado reflejar en los apartados de discusión de los diferentes artículos. Globalmente asumimos que nuestros resultados están lejos de poder considerarse aún resultados robustos, y lo justificamos por la desoladora escasez de investigaciones que aborden estas cuestiones y que permitan comparar los resultados. Quedan, pues, muchos interrogantes por resolver en referencia al funcionamiento cognitivo de las personas con FM, incluyendo, además del efecto que puedan tener sobre las funciones cognitivas los síntomas emocionales, muchas otras de las comorbilidades que también están presentes en esta enfermedad, como por ejemplo el grado de fatiga, el grado de dolor, los trastornos del sueño, o la presencia de estresores vitales, todos ellos con todas sus posibles combinaciones. Además, no nos olvidamos que existe un pequeño grupo de pacientes con FM que no presentan síntomas depresivos, lo que conllevaría el despliegamiento de un nuevo apartado de preguntas de investigación en referencia a si este grupo reflejaría el extremo del *continuum* en el que se pueden encontrar las personas con FM o en realidad pertenecería a otra condición patológica diferente. En consecuencia, todo ello nos lleva a constatar la gran necesidad de que existan más grupos de investigación interesados en estudiar el funcionamiento cognitivo de las personas con FM.

Finalmente, si bien el presente trabajo se ha centrado en describir el funcionamiento cognitivo de las personas con FM, también ha lanzado algunas ideas sobre diferentes posibilidades de intervención, que podrían constituir puntos de partida sobre esta otra área que aún se encuentra más abandonada que la anterior. Una de las hipótesis que se derivan de los resultados de nuestro estudio es que el abordaje y la mejora de los síntomas emocionales en las personas con FM produciría una mejora en el rendimiento de algunos de los dominios cognitivos, principalmente los relacionados con las funciones atencionales y la memoria de trabajo, aunque posiblemente permanecerían déficits en los dominios relacionados con la flexibilidad cognitiva y la inhibición, que requerirían un abordaje específico. Nuestros resultados, además, también ponen de relieve la importancia de que los clínicos entiendan este patrón de disfunción cognitiva que presentan los pacientes con FM con el fin de proporcionarles un abordaje específico que podría ser utilizado para abordar los dominios

emocionales y cognitivos y, que, consecuentemente, incidirían en la mejora de la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes con FM.

6.2. LIMITACIONES

Los estudios incluidos en nuestro trabajo de investigación han presentado algunas limitaciones que procedemos a comentar:

- No fue posible aleatorizar la selección de los sujetos, sino que se ofreció la posibilidad de participar en el estudio a todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión-exclusión. Sin embargo, cabe mencionar que fueron pocos los sujetos que rechazaron participar y también fue escasa la pérdida de casos durante el proceso de evaluación.
- El número de pacientes con FM sin síntomas depresivos fue muy reducido, aspecto que limita la extrapolación de los resultados a este subgrupo de pacientes. De todas maneras, creemos que el perfil de los pacientes que formaron parte de nuestra muestra refleja la realidad de la mayoría de los pacientes con FM, donde los síntomas depresivos están presentes en la mayoría de los pacientes.
- El trabajo ha incluido únicamente mujeres. Esto nos permitió disponer de mayor homogeneidad en la muestra, pero no nos permite concluir si nuestros resultados son extrapolables a los hombres con FM.
 - Hubiera sido deseable disponer de un emparejamiento de sujetos entre-grupos 1:1, pero esto no fue posible por las dificultades que suponía localizar, en la población general, los controles sanos emparejados por niveles educativos con los pacientes con FM. Este emparejamiento por niveles educativos resulta relevante para nuestra investigación teniendo en cuenta que la ejecución en las tareas cognitivas se relaciona con los niveles educativos. La dificultad de poder emparejar el mismo número de pacientes con FM que controles sanos por niveles educativos radica en que las personas con FM presentan unos niveles educativos significativamente inferiores a la población general. Por este motivo la ratio establecida fue 2:1. Además, el grupo FM se emparejó en una ratio 3:1 con el grupo de trastornos depresivos, también por la dificultad que supuso reclutar un número superior de pacientes con trastornos depresivos emparejados por las variables socio-demográficas (edad y nivel educativo) y por la intensidad de los síntomas depresivos con la FM.

- La falta de control sobre la medicación que tomaban las pacientes implica otra importante limitación de nuestros estudios que debe ser tenida en cuenta. Muchas de las pacientes de nuestro estudio estaban en tratamiento con benzodiacepinas y algunas también con fármacos opiáceos, fármacos que han demostrado tener un efecto sobre las funciones cognitivas. Sin embargo, es importante comentar que las dosis de estos fármacos eran bajas en todas las pacientes. También es de interés resaltar que el estudio 2 incluyó un análisis para evaluar si había diferencias en el rendimiento cognitivo de las variables que habían mostrado ser significativas entre pacientes en tratamiento con estos fármacos y las que no recibían estos fármacos, y los resultados no mostraron diferencias entre estos 2 grupos.
- Respecto a las medidas utilizadas para evaluar las características clínicas de los sujetos, no se incluyó una medida que evaluara la fatiga. Ésta es otra limitación de nuestro estudio, ya que este síntoma se encuentra presente, en mayor o menor grado, en la mayoría de los pacientes, y diferentes estudios han demostrado su influencia en el rendimiento cognitivo
- La escala utilizada para evaluar el concepto de quejas cognitivas fue la escala MFE30, adaptación española de la escala *Memory Failures of Everyday –MFE-* (Sunderland, Harris, & Baddeley, 1983), diseñada para evaluar específicamente quejas de problemas de memoria en el funcionamiento cotidiano. En nuestro caso, interpretamos los resultados de la escala como "quejas de problemas cognitivos" globales, en base a resultados de algunos estudios que habían confirmado la unidimensionalidad de la escala para evaluar el constructo "quejas cognitivas" y no sólo "quejas de memoria" (García-Martínez & Sánchez Cánovas, 1994; Lozoya-Delgado et al., 2012; Sunderland et al., 1983, 1984). De todas maneras, estos resultados deben ser interpretados con precaución teniendo en cuenta que diversas de las preguntas del cuestionario hacen referencias a la memoria, y en nuestro estudio no incluimos tests cognitivos para evaluar el funcionamiento de la memoria.
- En nuestro trabajo tampoco incluimos medidas específicas para evaluar el esfuerzo invertido por las pacientes en resolver las tareas. Este aspecto está ganando gran interés en los últimos años, principalmente al haberse evidenciado en algunos estudios la identificación de una proporción de pacientes con FM que muestran bajos niveles de esfuerzo al realizar tareas cognitivas (Bar-On Kalfon, Gal, Shorer, & Ablin, 2016). Si bien no incluimos medidas específicas de esfuerzo en el diseño del trabajo, en el estudio 2 realizamos un análisis post-hoc en el que comprobamos que el esfuerzo de las pacientes no modificaba los resultados del estudio. Además, también resulta relevante añadir que

ninguno de los participantes en el estudio se encontraba en procesos de litigios, por lo que no había tampoco potenciales ganancias secundarias.

6.3. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En lo que concierne a las líneas de investigación futura, durante el proceso de elaboración y desarrollo de este trabajo se han considerado interesantes los temas que se exponen a continuación:

- Se considera necesario diseñar investigaciones que incluyan en la muestra sujetos varones, en número representativo, los resultados de los cuales puedan compararse con los obtenidos por las mujeres, para conocer si existen diferencias en el patrón de funcionamiento cognitivo en los pacientes con FM en función del sexo.
- En nuestro estudio hemos prestado una atención especial a uno de los síntomas emocionales más presentes en las personas con FM, como es la depresión, y hemos controlado el efecto que podía ocasionar la ansiedad y los trastornos del sueño sobre las funciones cognitivas. Sería necesario diseñar nuevos estudios que analizasen específicamente el efecto de la ansiedad o los trastornos del sueño sobre las funciones cognitivas en esta población.
- También consideramos que la investigación futura se beneficiaría del desarrollo de estudios longitudinales que incluyeran pacientes recién diagnosticados de FM para poder seguirlos en el tiempo y analizar cómo evolucionan las quejas cognitivas, el rendimiento cognitivo objetivo y los trastornos del estado de ánimo.
- En este trabajo nos hemos centrado en evaluar los componentes atencionales y ejecutivos de los pacientes con FM. Consideramos importante desarrollar nuevas investigaciones que abarquen el estudio sobre el rendimiento de estos en pacientes en otras áreas cognitivas, siendo de especial interés incluir el estudio de los diferentes componentes de la memoria.
- Finalmente, creemos que la inclusión de técnicas de neuroimagen y electrofisiológicas en los estudios que evalúan funcionamiento cognitivo en los pacientes con FM aportarían información muy importante y contribuirían a mejorar la comprensión de cuáles son los mecanismos cerebrales subyacentes a la disfunción cognitiva evidenciada mediante tests neuropsicológicos y cuestionarios de auto-registro.

6.4. VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS

Hipótesis 1:

- *Las pacientes con FM presentarán una alta frecuencia de quejas cognitivas en el funcionamiento cognitivo global, y estas se relacionarán con la disfunción ejecutiva objetiva, la capacidad funcional, y los síntomas depresivos.*

Esta hipótesis se verifica con los resultados del segundo estudio observacional. En él corroboramos la elevada frecuencia de las quejas cognitivas en los pacientes con FM, y además comprobamos que las quejas cognitivas se relacionaban con la disfunción ejecutiva (en concreto con mayores dificultades en la memoria de trabajo), con una peor capacidad funcional y con los síntomas depresivos, siendo estas 4 variables predictoras de las quejas cognitivas.

Hipótesis 2:

- *Las pacientes con FM rendirán peor que el grupo de controles sanas en las medidas subjetivas y objetivas de tipo ejecutivo, aunque la mayoría de las diferencias se explicarán por los síntomas emocionales. No se hallará relación entre ambos tipos de medidas*

Esta hipótesis se verifica con los resultados del primer estudio observacional, en el que se confirmó que el grupo FM presentaba un peor rendimiento que el grupo control tanto en las medidas subjetivas que evaluaban percepción de funcionamiento, como en las objetivas que evaluaban la ejecución cognitiva en tests neuropsicológicos. No se identificaron asociaciones significativas entre la mayoría de las medidas subjetivas y las objetivas.

Hipótesis 3:

- *Los pacientes con FM mostraran una disfunción cognitiva en los dominios atencionales y ejecutivos, la mayoría de los cuales se explicaran por el efecto de los síntomas depresivos pero algunos de ellos dependerán de los efectos de la FM.*

Esta hipótesis se verifica con los resultados del tercer estudio observacional, en el que se confirmó que los pacientes con FM presentan una disfunción cognitiva en los dominios atencional y ejecutivo. Se han aportado evidencias de que los efectos de la depresión explican el deterioro de los pacientes en la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo, la atención sostenida y la impulsividad; los efectos aditivos de la FM y la depresión explican el deterioro de los pacientes en la atención selectiva; el efecto de la interacción de la FM con la depresión explican el deterioro de los pacientes en la velocidad de procesamiento de la información, la inhibición y la flexibilidad cognitiva.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES FINALES

Las conclusiones principales de este estudio son las siguientes:

1. Las pacientes con FM presentan una frecuencia muy elevada de quejas cognitivas, refiriendo problemas de atención, de memoria y en las funciones ejecutivas, las cuales les repercuten en su funcionamiento cotidiano. Las variables que explican las quejas cognitivas en estos pacientes son los síntomas depresivos, la alteración en la memoria de trabajo y las limitaciones en las actividades de la vida diaria.
2. Los pacientes con FM presentan un peor rendimiento que el grupo de mujeres controles sanas en las medidas subjetivas y objetivas de funcionamiento ejecutivo. La mayoría de las diferencias entre los 2 grupos se explican por los síntomas emocionales. Al controlar la influencia que los síntomas emocionales ejercen sobre el rendimiento cognitivo los 2 grupos se diferencian en la valoración subjetiva del funcionamiento de la memoria de trabajo y en el rendimiento objetivo en una tarea de inhibición.
3. Al comparar el rendimiento cognitivo objetivo entre los pacientes del grupo FM y el grupo de Trastorno Depresivo sólo se encontraron diferencias en el número de errores perseverativos y en la tarea de atención selectiva, concluyendo que los pacientes con FM presentaron una peor flexibilidad cognitiva y una mejor capacidad de atención selectiva que los pacientes del grupo Trastorno Depresivo.
4. Los pacientes con FM presentan un patrón de disfunción cognitiva en los dominios atencionales y ejecutivos, mostrando alteraciones en la memoria a corto plazo, la memoria de trabajo, la atención sostenida, la impulsividad, la atención selectiva, la velocidad de procesamiento de la información, la inhibición y la flexibilidad. Una gran parte de estas alteraciones se deben a los efectos de la depresión, aunque otra parte se explica por los efectos de la FM o por la interacción de ésta con la depresión.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- Alciati, A., Sgiarovello, P., Atzeni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2012). Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo*, 64(4), 268–74.
- American Psychiatric Association. (1988). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (Masson, Ed.) (3th ed rev). Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC.
- Amutio, A., Franco, C., Pérez-Fuentes, M. D. C., Gázquez, J. J., & Mercader, I. (2014). Mindfulness training for reducing anger, anxiety, and depression in fibromyalgia patients. *Frontiers in Psychology*, 5(January), 1572. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01572>
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Susan, C., Abetz, L., ... Palmer, S. C. (2008). Patient Perspectives on the Impact of Fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 73(1), 114–120. <http://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Keck, P. E., Auchenbach, M. B., Javaras, K. N., & Hess, E. V. (2006). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(8), 1219–25.
- Artiola, L., Hermosillo, D., Heaton, R., & Pardee, R. (1999). *Manual De Normas Y Procedimientos Para La Bateria Neuropsicologica En Espanol [Manual of Standards and Procedures for Neuropsychological Battery in Spanish]*. Tucson: m Press.
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(5), 344–50. <http://doi.org/10.1111/ane.12038>
- Bar-On Kalfon, T., Gal, G., Shorer, R., & Ablin, J. N. (2016). Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of Psychosomatic Research*, 87(2016), 30–36. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.06.004>
- Bassel, C., Rourke, S. B., Halman, M. H., & Smith, M. Lou. (2002). Working memory performance predicts subjective cognitive complaints in HIV infection. *Neuropsychology*, 16(3), 400–10.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2011). *Manual. BDI-II. Inventario de Depresión de Beck-II (Adaptación española: Sanz, J., y Vázquez, C.)*. (Pearson, Ed.). Madrid.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain*

Research and Treatment, 2012(June), 426130. <http://doi.org/10.1155/2012/426130>

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

Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39(1), 15–22. <http://doi.org/10.1080/00221309.1948.9918159>

Bernard, A. L., Prince, A., & Edsall, P. (2000). Quality of life issues for fibromyalgia patients. *Arthritis Care and Research : The Official Journal of the Arthritis Health Professions Association*, 13(1), 42–50.

Bezdjian, S., Baker, L. A., Lozano, D. I., & Raine, A. (2009). Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *British Journal of Developmental Psychology*, 27(2), 365–383. <http://doi.org/10.1348/026151008X314919>. Assessing

Brickenkamp, R., & Zillmer, E. (2004). *D2. Test de atención. Adaptación española de Nicolás Seisdedos Cubero [D2 Test of Attention. Spanish adaptation by Nicolás Seisdedos Cubero]*. Madrid: TEA Ediciones.

Brown, R. G., Scott, L. C., Bench, C. J., & Dolan, R. J. (1994). Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychological Medicine*, 24(4), 829–47.

Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., ... Anderson, W. M. (2017). Sleep , Cognitive impairment , and Alzheimer 's disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1), 1–18.

Burckhardt, C., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *The Journal of Rheumatology*, 18(5), 728–33.

Buskila, D., & Cohen, H. (2007). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Current Pain and Headache Reports*, 11, 333–338.

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213.

Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 68–75. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>

Carmona, L., Ballina, F., Gabriel, R., & Laffon, A. (2001). The burden of musculoskeletal

diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(11), 1040–5.

Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2014). Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(2), 199–208. <http://doi.org/10.1093/geronb/gbs122>

Chin, J., Oh, K. J., Seo, S., & Na, D. L. (2014). Are depressive symptomatology and self-focused attention associated with subjective memory impairment in older adults? *International Psychogeriatrics / IPA*, 1–8. <http://doi.org/10.1017/S104161021300241X>

Comeche, M. I., Pardo, J. O., Rodríguez, M. de la F., Díaz, M. I., & Vallejo, M. Á. (2012). Structure and adequacy of the Beck Depression Inventory in patients with fibromyalgia. *Psicothema*, 24, 668–673.

Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(5), 555–62.

Coppieters, I., Ickmans, K., Cagnie, B., Nijs, J., De Pauw, R., Noten, S., & Meeus, M. (2015). Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician*, 18(3), E389-401.

Correa, A., Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Lupiáñez, J. (2011). Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain and Cognition*, 75(3), 211–6. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.11.005>

Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, K. T., & Rashiq, S. (2008). Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*, 139(3), 610–6. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.017>

Epstein, S. A., Kay, G., Clauw, D., Heaton, R., Klein, D., Krupp, L., ... Zisook, S. (1999). Psychiatric Disorders in Patients With Fibromyalgia. *Psychosomatics*, 40(1), 57–63. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71272-7](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71272-7)

Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Akbaraly, T. N., Marmot, M. G., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2011). Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II Study. *Sleep*, 34(5), 565–73.

Fietta, P., Fietta, P., & Manganelli, P. (2007). Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*, 78(2), 88–95.

Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 16(1), 83–94. <http://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.03.008>

- García-Martínez, J., & Sánchez Cánovas, J. (1994). Adaptación del cuestionario de fallos de memoria en la vida cotidiana (MFE). *Boletín de Psicología*, (43), 89–105.
- Ghavidel-Parsa, B., Bidari, A., Maafi, A. A., Hassankhani, A., Hajabbasi, A., Montazeri, A., ... Ghalehbogh, B. (2016). The impact of fibromyalgia on health status according to the types, demographic background and pain index. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(2 Suppl 96), S134-9.
- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35(2), 299–311. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002>
- Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., & Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(3), 263–9. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.004>
- Glass, J. M., Williams, D. a, Fernandez-Sánchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., ... Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 12(12), 1219–29. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>
- Golden, C. (2001). *Stroop. Test de colores y palabras*. (3rd ed). Madrid: Ediciones TEA.
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (1999). Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome *. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, (21:4), 477–487.
- Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (2010). Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21(March 2012), 37–41. <http://doi.org/10.1076/jcen.21.4.477.876>
- Gracely, R. H., Ceko, M., & Bushnell, M. C. (2012). Fibromyalgia and depression. *Pain Research and Treatment*, 2012, 486590. <http://doi.org/10.1155/2012/486590>
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–73.
- Gaultier, C. T., Johnson, L. G., & Benedict, K. B. (2006). Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(2), 217–25. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18.2.217>
- Harker, K. T., Klein, R. M., Dick, B. D., Verrier, M. J., & Rashiq, S. (2011). Exploring attentional disruption in fibromyalgia using the attentional blink. *Psychology & Health*, 26(7), 915–

29. <http://doi.org/10.1080/08870446.2010.525639>
- Hart, R. P., Martelli, M. F., & Zasler, N. D. (2000). Chronic pain and neuropsychological functioning. *Neuropsychology Review*, 10(3), 131–49.
- Häuser, W., Galek, A., Erbslöh-Möller, B., Köllner, V., Kühn-Becker, H., Langhorst, J., ... 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. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.034>
- Hertel, P. T. (1994). Depression and memory: Are impairments remediable through attentional control? *Current Directions in Psychological Science*, 3, 190–193.
- Iverson, G. L., & Tulsky, D. S. (2003). Detecting malingering on the WAIS-III unusual digit span performance patterns in the normal population and in clinical groups. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(1), 1–9. [http://doi.org/10.1016/S0887-6177\(01\)00176-7](http://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00176-7)
- 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 & Rheumatology*, 67(2), 568–575. <http://doi.org/10.1002/art.38905>
- Kahneman, D. (1973). *Attention and effort*. New Jersey.: Prentice-Hal.
- Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 10(2), 53–8. <http://doi.org/10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f>
- Kim, S.-H., Kim, S.-H., Kim, S.-K., Nam, E. J., Han, S. W., & Lee, S. J. (2012). Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 32(5), 1135–42. <http://doi.org/10.1007/s00296-010-1762-1>
- Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P., & Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *Journal of Sleep Research*, 18(4), 436–446. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00765.x>
- Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Sletvold, H. (1997). Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(3), 297–306.
- Leavitt, F., & Katz, R. S. (2006). Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 33(1), 127–32.

Leavitt, F., & Katz, R. S. (2008). Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *Journal of Clinical Rheumatology : Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 14(4), 214–8. <http://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a2472>

Legrain, V., Damme, S. Van, Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., & Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 144(3), 230–2. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.020>

Levin, R. L., Heller, W., Mohanty, A., Herrington, J. D., & Miller, G. A. (2007). Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. *Cognitive Therapy and Research*, 31(2), 211–233. <http://doi.org/10.1007/s10608-007-9128-z>

Li, Y., Dong, F., Cao, F., Cui, N., Li, J., & Long, Z. (2013). Poly-victimization and executive functions in junior college students. *Scandinavian Journal of Psychology*, 54(6), 485–92. <http://doi.org/10.1111/sjop.12083>

Løvstad, M., Funderud, I., Endestad, T., Due-Tønnessen, P., Meling, T. R., Lindgren, M., ... Solbakk, A.-K. (2012). Executive functions after orbital or lateral prefrontal lesions: neuropsychological profiles and self-reported executive functions in everyday living. *Brain Injury : [BI]*, 26(13–14), 1586–98. <http://doi.org/10.3109/02699052.2012.698787>

Lozoya-Delgado, P., Ruiz-Sánchez De León, J. M., & Pedrero-Pérez, E. J. (2012). Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Revista de Neurologia*, 54(3), 137–150.

Luerding, R., Weigand, T., Bogdahn, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2008). Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain : A Journal of Neurology*, 131(Pt 12), 3222–31. <http://doi.org/10.1093/brain/awn229>

Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in Bioscience : A Journal and Virtual Library*, 14(January 2014), 5291–5338. <http://doi.org/10.2741/3598>

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., & EPISER Study Group. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4), 519–526.

Matotek, K., Saling, M. M., Gates, P., & Sedal, L. (2001). Subjective Complaints, Verbal Fluency, and Working Memory in Mild Multiple Sclerosis. *Applied Neuropsychology*, 8(4), 204–210. http://doi.org/10.1207/S15324826AN0804_2

- Mayorga Buiza, M. J., Fernández Muoñz, I., Bullón Barrera, F., Morales Muñoz, C., Herrera Silva, J., & Echevarría Moreno, M. (2010). Impacto de un programa de educación sanitaria en pacientes con fibromialgia. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor*, 17(5), 227–232. <http://doi.org/10.1016/j.resed.2010.04.004>
- Mazza, M., Mazza, O., Pomponi, M., Di Nicola, M., Padua, L., Vicini, M., ... Mazza, S. (2009). What is the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on temperament and character in patients with fibromyalgia? *Comprehensive Psychiatry*, 50(3), 240–4. <http://doi.org/10.1016/j.comppsych.2008.08.004>
- McGuire, B. E. (2013). Chronic pain and cognitive function. *Pain*, 154(7), 964–5. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.008>
- Mease, P. J., Arnold, L. M., Crofford, L. J., Williams, D. A., Russell, I. J., Humphrey, L., ... Martin, S. A. (2008). Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises. *Arthritis and Rheumatism*, 59(7), 952–60. <http://doi.org/10.1002/art.23826>
- Miller, M. A., Wright, H., Hough, J., & Cappuccio, F. P. (2014). Sleep and Cognition. In *Sleep and its Disorders Affect Society*. InTech. <http://doi.org/10.5772/58735>
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Buela-Casal, G. (2011). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & Health*, 26(6), 765–80. <http://doi.org/10.1080/08870446.2010.493611>
- Miskowiak, K. W., Petersen, J. Z., Ott, C. V., Knorr, U., Kessing, L. V., Gallagher, P., & Robinson, L. (2016). Predictors of the discrepancy between objective and subjective cognition in bipolar disorder: a novel methodology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1–11. <http://doi.org/10.1111/acps.12649>
- Mohn, C., & Rund, B. R. (2016). Neurocognitive profile in major depressive disorders: relationship to symptom level and subjective memory complaints. *BMC Psychiatry*, 16(1), 108. <http://doi.org/10.1186/s12888-016-0815-8>
- Montejo, P., Montenegro Peña, M., Fernández, M. a, & Maestú, F. (2012). Memory complaints in the elderly: quality of life and daily living activities. A population based study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), 298–304. <http://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.021>
- Montenegro, M., Montejo, P., Claver-Martín, M. D., Reinoso, A. I., De Andrés-Montes, M. E., García-Marín, A., ... Huertas, E. (2013). Relación de las quejas de memoria con el rendimiento de memoria, el estado de ánimo y variables sociodemográficas en adultos jóvenes. *Revista de Neurologia*, 57(9), 396–404.
- Montoya, P., Sitges, C., García-Herrera, M., Rodríguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M., &

- Collado, D. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(6), 1995–2003. <http://doi.org/10.1002/art.21910>
- Moriarty, O., McGuire, B. E., & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 385–404. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>
- Munguía-Izquierdo, D., & Legaz-Arrese, A. (2012). Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *Journal of Sleep Research*, 21(1), 73–9. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00929.x>
- Munguía-Izquierdo, D., Legaz-Arrese, A., Moliner-Urdiales, D., & Reverter-Masía, J. (2008). [Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: relation to pain and anxiety]. *Psicothema*, 20, 427–431.
- Mur, T., Llordés, M. L., Custal, M., López, G., & Martínez, S. (2016). Perfil de pacientes con fibromialgia que acuden a los centros de atención primaria en Terrassa. *Reumatología Clínica*. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Nebes, R. D., Buysse, D. J., Halligan, E. M., Houck, P. R., & Monk, T. H. (2009). Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 64(2), 180–7. <http://doi.org/10.1093/geronb/gbn037>
- Ojeda, B., Dueñas, M., Salazar, A., Mico, J. A., Torres, L. M., & Failde, I. (2017). Factors Influencing Cognitive Impairment in Neuropathic and Musculoskeletal Pain and Fibromyalgia. *Pain Medicine*, 16(2), 119–136. <http://doi.org/10.1093/pmt/pnx024>
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <http://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Pae, C.-U., Luyten, P., Marks, D. M., Han, C., Park, S.-H., Patkar, A. a, ... Van Houdenhove, B. (2008). The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder: a comprehensive review. *Current Medical Research and Opinion*, 24(8), 2359–2371. <http://doi.org/10.1185/03007990802288338>
- Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis and Rheumatism*, 44(9), 2125–33. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1](http://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1)
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8). <http://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>

- Rabin, L. A., Roth, R. M., Isquith, P. K., Wishart, H. A., Nutter-Upham, K. E., Pare, N., ... Saykin, A. J. (2006). Self- and informant reports of executive function on the BRIEF-A in MCI and older adults with cognitive complaints. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(7), 721–32. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2006.08.004>
- Ranzolin, A., Duarte, A. L. B. P., Bredemeier, M., da Costa Neto, C. A., Ascoli, B. M., Wollenhaupt-Aguiar, B., ... Xavier, R. M. (2016). Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. *Cytokine*, 84, 25–28. <http://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.011>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271–276.
- Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test: manual for administration and scoring*. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reyes Del Paso, G. a, Pulgar, a, Duschek, S., & Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *European Journal of Pain (London, England)*, 16(3), 421–9. <http://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(10), 2029–2040. <http://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Rogers, M. A., Kasai, K., Koji, M., Fukuda, R., Iwanami, A., Nakagome, K., ... Kato, N. (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*, 50(1), 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.neures.2004.05.003>
- Roth, R. M., Isquith, P. K., & Gioia, G. A. (2005). *Behavioral Rating Inventory of Executive Function—Adult version*. Lutz, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Rowell, S. F., Green, J. S., Teachman, B. A., & Salthouse, T. A. (2016). Age does not matter: Memory complaints are related to negative affect throughout adulthood. *Aging & Mental Health*, 20(12), 1255–1263. <http://doi.org/10.1080/13607863.2015.1078284>
- Schaefer, C. P., Adams, E. H., Udall, M., Masters, E. T., Mann, R. M., Daniel, S. R., ... Silverman, S. L. (2016). Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. *The Open Rheumatology Journal*, 10(1), 109–121. <http://doi.org/10.2174/1874312901610010109>
- Schaefer, C. P., Chandran, A., Hufstader, M., Baik, R., McNett, M., Goldenberg, D., ... Zlateva, G. (2011). The comparative burden of mild, moderate and severe Fibromyalgia: results

from a cross-sectional survey in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(1), 71. <http://doi.org/10.1186/1477-7525-9-71>

Seo, J., Kim, S.-H., Kim, Y.-T., Song, H., Lee, J., Kim, S.-H., ... Chang, Y. (2012). Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One*, 7(6), e37808. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0037808>

Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81–132. <http://doi.org/10.1037/a0028727>

Sommer, C., Häuser, W., Burgmer, M., Engelhardt, R., Gerhold, K., Petzke, F., ... Thieme, K. (2012). Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. *Schmerz*, 26(3), 259–267. <http://doi.org/10.1007/s00482-012-1174-0>

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (2008). *Cuestionario de ansiedad estadio-rasgo [The State-Trait Anxiety Inventory]* (7^a ed. rev). Madrid: TEA Ediciones.

Steinberg, S. I., Negash, S., Sammel, M. D., Bogner, H., Harel, B. T., Livney, M. G., ... Arnold, S. E. (2013). Subjective memory complaints, cognitive performance, and psychological factors in healthy older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 28(8), 776–83. <http://doi.org/10.1177/1533317513504817>

Suhr, J. a. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(4), 321–329. [http://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00628-1](http://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00628-1)

Sunderland, A., Harris, J. E., & Baddeley, A. D. (1983). Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 22(3), 341–357. [http://doi.org/10.1016/S0022-5371\(83\)90229-3](http://doi.org/10.1016/S0022-5371(83)90229-3)

Sunderland, A., Harris, J. E., & Gleave, J. (1984). Memory failures in everyday life following severe head injury. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(2), 127–42.

Tan, G., Teo, I., Anderson, K. O., & Jensen, M. P. (2011). Adaptive Versus Maladaptive Coping and Beliefs and Their Relation to Chronic Pain Adjustment. *The Clinical Journal of Pain*, 27(9), 769–774. <http://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31821d8f5a>

Taxonomy, I. A. for the S. of P. T. F. on. (1994). *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. (I. Press, Ed.). Seattle, Washington.

Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., ... Castelli, L. (2015). Are Fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 143–150. <http://doi.org/10.1002/acr.22403>

- Torta, R., Pennazio, F., & Ieraci, V. (2014). Anxiety and depression in rheumatologic diseases: the relevance of diagnosis and management. *Reumatismo*, 66(1), 92–97.
- Turk, D., & Holzman, A. (1986). Chronic pain: interfaces among physical, psychological and social parameters. In T. D. Eds. (Ed.), *Pain management. A handbook of psychological treatment approaches*. (pp. 82–83). New York: Pergamon.
- Uguz, F., Ciçek, E., Salli, A., Karahan, A. Y., Albayrak, I., Kaya, N., & Uğurlu, H. (2010). Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry*, 32(1), 105–7. <http://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.07.002>
- Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F. V., & Oosterman, J. M. (2012). Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 13(5), 507–15. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.011>
- Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodríguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(1), 113–22. <http://doi.org/10.1093/arclin/acp014>
- Vincent, A., Whipple, M. O., McAllister, S. J., Aleman, K. M., & St Sauver, J. L. (2015). A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota. *BMJ Open*, 5(3), e006681. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006681>
- Walitt, B., Čeko, M., Khatiwada, M., Gracely, J. L., Rayhan, R., VanMeter, J. W., & Gracely, R. H. (2016). Characterizing “fibrofog”: Subjective appraisal, objective performance, and task-related brain activity during a working memory task. *NeuroImage: Clinical*, 11, 173–180. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.01.021>
- Walitt, B., Nahin, R. L., Katz, R. S., Bergman, M. J., & Wolfe, F. (2015). The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*, 10(9), e0138024. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024>
- Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(3), 294–301. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.013>
- Weber, M., Mapstone, M., Staskiewics, J., & Maki, P. (2012). Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause*, 19(7), 735–741. <http://doi.org/10.1097/gme.0b013e318241fd22.Reconciling>
- Wechsler, D. (1999). *WAIS - III Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos*. Madrid: TEA

Ediciones.

- Weir, P. T., Harlan, G. A., Nkoy, F. L., Jones, S. S., Hegmann, K. T., Gren, L. H., & Lyon, J. L. (2006). The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 12(3), 124–8. <http://doi.org/10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18>
- Williams, D. a, Clauw, D. J., & Glass, J. M. (2011). Perceived Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 19(2), 66–75. <http://doi.org/10.3109/10582452.2011.558989>
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care & Research*, 65(5), 777–85. <http://doi.org/10.1002/acr.21931>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D., Katz, R. S., Mease, P. J., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600–10. <http://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Michaud, K., Li, T., & Katz, R. S. (2010). EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 37(2), 296–304. <http://doi.org/10.3899/jrheum.090778>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D., ... Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33(2), 160–72. <http://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Yalcin, I., & Barrot, M. (2014). The anxiodepressive comorbidity in chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27(5), 520–527. <http://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000116>
- Yildirim, T., & Alp, R. (2017). The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1), 20–29.
- Yunus, M. B. (1994). Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Bailliere's Clinical Rheumatology*, 8(4), 811–37.
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6), 339–56. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>

Yunus, M. B. (2008). Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(6), 339–352. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003>

Yunus, M. B. (2012). The Prevalence of Fibromyalgia in Other Chronic Pain Conditions. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1–8. <http://doi.org/10.1155/2012/584573>

Zuniga, K. E., Mackenzie, M. J., Kramer, A., & McAuley, E. (2015). Subjective memory impairment and well-being in community-dwelling older adults. *Psychogeriatrics*, 20–26. <http://doi.org/10.1111/psyg.12112>

ANEXO

ABREVIATURAS

A continuación listamos las abreviaturas utilizadas a lo largo de este trabajo, ordenadas alfabéticamente:

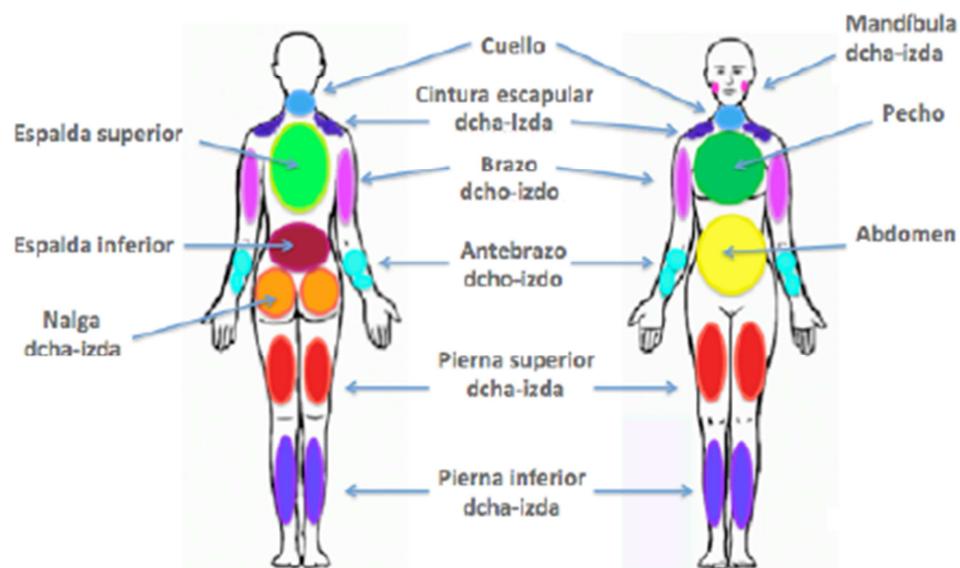
ACR	American College of Rheumatology
ANCOVA	Análisis de la covarianza
ANOVA	Análisis de la varianza
APA	American Psychiatric Association
BCST	Berg Card Sorting Test
BDI-II	Inventario de depresión de Beck, versión II
BRIEF-A	Escala conductual de funcionamiento ejecutivo, versión adultos
CPT	Continuous Performance Test
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
FM	Fibromialgia
MANOVA	Análisis multivariado de la varianza
MFE30	Escala de Fallos de Memoria en la vida cotidiana, versión de 30 ítems
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PMR	Test de fluencia fonémica PMR
PSQI	Cuestionario de calidad del sueño de Pittsburg
SPSS	Paquete estadístico para las ciencias sociales
SS-Score	Symptom Severity Score – Escala de gravedad de síntomas
STAI-E	Cuestionario de Ansiedad Estado
STAI-R	Cuestionario de Ansiedad Rasgo
TMT	Trail Making Test
WAIS	Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos
WPI	Widespread Pain Index – Índice de dolor generalizado

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA FIBROMIALGIA (2010)

Nuevos Criterios Diagnósticos Fibromialgia (ACR 2010)

1. . IDG/WPI ≥ 7 y SS ≥ 5 ó
IDG/WPI 3-6 y SS ≥ 9
2. Síntomas mantenidos con similar
nivel los últimos 3 meses.
3. No haya otra causa que explique el dolor.

Índice de Dolor Generalizado, IDG/Widespread Pain Index , WPI
IDG = 0-19



Señale el número de áreas en las que ha tenido dolor en la última semana.

Cintura escapular izda	Nalga dcha	Pecho (tórax)
Cintura escapular dcha	Pierna superior izda	Abdomen
Brazo superior izdo	Pierna superior dcha	Cuello
Brazo superior dcho	Pierna inferior izda	Espalda superior
Brazo inferior izdo	Pierna inferior dcha	Espalda inferior
Brazo inferior dcho	Mandíbula izda	
Nalga izda	Mandíbula dcha	

**Índice Severidad de Síntomas /Symptom Severity Score
SS-1= 0-9**

Indique el nivel de severidad de los siguientes síntomas durante la última semana.

0	Ningún problema
1	De leve a moderado, generalmente intermitente
2	De moderado a considerable, frecuente y de intensidad moderada
3	Severo, persistente, generalizado, con interferencia en las actividades diarias

Fatiga	0	1	2	3
Sueño no reparador	0	1	2	3
Trastornos cognitivos	0	1	2	3

**Índice Severidad de Síntomas /Symptom Severity Score
SS-2 = 0-3**

Señale cuáles de los siguientes síntomas **padece habitualmente**:

Sin síntomas = **0**; Entre 1 y 10 síntomas, puntúa **1**; De 11 a 24 síntomas, puntúa **2**; 25 o más, puntúa **3**

Dolor muscular	Dolor en la parte alta del abdomen	Convulsiones
Picores	Fatiga/cansancio extremo	Ojo seco
Visión borrosa	S. Intestino irritable	Sequedad bucal
Urticaria	Problemas para pensar o de memoria	Pérdida de apetito
Vómitos	Dolor/ calambres en el abdomen	Erupciones, sarpullido
Dolor de cabeza	Respiración entrecortada	Sensibilidad al sol
Dolor torácico	Pitidos al respirar, sibilancias	Trastornos auditivos
Ansiedad	Fenómeno de Raynaud	Entumecimiento, hormigueo
Mareos	Debilidad muscular	Caída de cabello
Insomnio	Zumbidos en los oídos	Micción frecuente
Depresión	Moratones frecuentes (hematomas)	Micción dolorosa
Estreñimiento	Acidez de estómago	Espasmos vesicales
Diarrea	Aftas orales (úlcera)	Fiebre
Náuseas	Pérdida o cambios en el gusto	

IDG/WPI = _____
SSI = _____ SS2 = _____ SS = _____

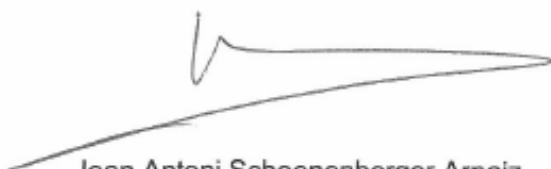
AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



El Comité Ético de Investigación Clínica en la reunión de 30 de agosto de 2012, acta 8/2012, informó favorablemente la solicitud del proyecto de investigación titulado: "**Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia**" propuesto por la Sra. Olga Gelonch como investigadora principal en el Hospital Santa María de Lleida y consideró que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y que están justificados los riesgos y molestias previsibles para los sujetos participantes.
- La capacidad del investigador y los medios de que dispone son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado de los sujetos que participan en el estudio.

Lleida, 12 de septiembre de 2012



Joan Antoni Schoenenberger Arnaiz
Presidente



De: President del CEIC
A: Sra. Olga Gelonch

Assumpte: projecte **CEIC-1068** titulat: "**Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia**"

Us adjuntem l'aprovació del vostre projecte que va estar avaluat pel CEIC a la reunió de 30 d'agost de 2012, acta 8/2012.

Cal informar al CEIC de la marxa del projecte, de l'acabament de l'estudi i dels resultats.

Atentament,



Joan Antoni Schoenenberger Arnaiz
Lleida, 12 de setembre de 2012



HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

FULL D'INFORMACIÓ PEL PARTICIPANT (GRUP FIBROMIÀLGIA)

TITOL DE L'ESTUDI: Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia

INVESTIGADORS: Olga Gelonch, Josep Pifarré, Maite Garolera, Lluís Rosselló

CENTRE: Hospital de Santa Maria de Lleida.

INTRODUCCIÓ

Ens dirigim a vostè per informar-lo sobre un estudi d'investigació en el que se l'invita a participar. L'estudi ha estat aprovat per la comissió d'Investigació de l'hospital, el Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de referència i la Direcció de l'Hospital.

La nostra intenció és només que vostè rebi la informació correcta i suficient per a que pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Per això llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir després de l'explicació. A més, pot consultar amb les persones que consideri oportú.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per això s'alteri la relació amb el seu metge ni es produueixi perjudici algun en el seu tractament.

DESCRIPCIÓ GENERAL DE L'ESTUDI:

Es tracta d'un estudi per conèixer la relació que hi ha entre el fet de presentar el diagnòstic de Fibromiàlgia i el rendiment que presenta la persona en una sèrie de funcions cognitives, com son l'atenció i les Funcions Executives, i comparar aquest rendiment amb el que presenten un grup de persones sense el diagnòstic de Fibromiàlgia. Així mateix, també es pretén avaluar si existeix relació entre el rendiment que ha presentat la persona en les Funcions Executives i una sèrie de variables individuals, com són l'edat, el nivell educatiu, l'estil de vida (sedentari versus actiu), grau de dolor, simptomatologia depressiva, grau d'impacte de la fibromiàlgia i altres malalties concomitants que pugui presentar la persona.

Aquest estudi pretén reclutar a 80 pacients diagnosticats de Fibromiàlgia i 40 subjectes control (que no presentin el diagnòstic de Fibromiàlgia), d'edats compreses entre els 30 i els 55 anys. L'estudi tindrà una durada d'aproximadament 1 any, comptant amb les fases de reclutament de pacients i els anàlisis de resultats. Finalment, els resultats es publicaran i/o seran presents en comunicacions de congressos.

Per tot això, es començarà l'estudi amb una primera fase amb una entrevista clínica per recollir les seves dades, antecedents i història clínica d'interès. Una vegada fet això, se li passaran diferents tests cognitius i se li entregaran uns qüestionaris per tal que els ompli vostè a casa seva i els retorna a la següent visita. En total, haurà de realitzar 2 visites amb nosaltres, per tal de poder recollir tota la informació per

BENEFICIS I RISCOS DE PARTICIPAR A L'ESTUDI.

Aquest estudi pot no tenir cap benefici pels participants de l'estudi. No obstant, aquells participants que vulguin, podran conèixer, només a la finalització de l'estudi, els resultats personals del seus tests cognitius.

No és esperable que es derivi cap risc de la seva participació en l'estudi, donat que únicament implica l'administració d'una sèrie de tests cognitius i entrevistes de recollida de dades personals.

CONFIDENCIALITAT

El tractament, la comunicació i la cessió de dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà a lo disposat en la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre de protecció de dades de caràcter personal. D'acord al que s'estableix la legislació mencionada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades, per la qual haurà de dirigir-se al seu metge de l'estudi.

Les dades recollides per l'estudi estarán identificades mitjançant un codi i només els investigadors participants en l'estudi /col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a persona alguna a excepció de cas d'urgència mèdica o requeriment legal.

Només es transmetran a tercers les dades recollides per l'estudi que en cap cas contindran informació que el pugui identificar directament, com nom i cognoms, inicials, direcció, número de la seguretat social, CIP, etc. En el cas que es produueixi aquesta cessió, serà pels mateixos fins de l'estudi i garantint la confidencialitat com a mínim amb el nivell de protecció de la legislació vigent en el nostre país.

L'accés a la seva informació personal quedarà restringida a l'investigador principal i col·laboradors, autoritats sanitàries i al Comitè Ètic d'Investigació Clínica, quan ho precisin per comprovar les dades i procediments de l'estudi, però sempre mantenint la confidencialitat dels mateixos d'acord a la legislació vigent.

ALTRA INFORMACIÓ RELLEVANT

Si vostè decideix retirar el consentiment per participar en aquest estudi, cap dada nova serà afegida a la base de dades. També ha de saber que pot ser exclòs de l'estudi si els investigadors de l'estudi ho consideren oportú, ja sigui per motius de seguretat, per qualsevol esdeveniment advers que es produueixi o perquè considerin que no està complint amb els procediments establerts. En qualsevol dels casos, vostè rebrà una explicació adequada del motiu que ha ocasionat la seva retirada de l'estudi.

Al signar el full de consentiment adjunt, es compromet a complir amb els procediments de l'estudi que se li han exposat.

Si té algun dubte sobre aquest projecte, pot fer preguntes en qualsevol moment durant la seva participació. Pot contactar amb la Investigadora Principal, **Sra. Olga Gelonch al telèfon 630216402**

FULL D'INFORMACIÓ PEL PARTICIPANT (GRUP CONTROL)

TITOL DE L'ESTUDI: Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia

INVESTIGADORS: Olga Gelonch, Josep Pifarré, Maite Garolera, Lluís Rosselló

CENTRE: Hospital de Santa Maria de Lleida.

INTRODUCCIÓ

L'estudi al que se l'invita a participar ha estat aprovat per la comissió d'Investigació de l'hospital Sta. Maria de Lleida, així com pel Comitè d'Ètica i Investigació Clínica del mateix Hospital.

La nostra intenció amb aquest document és que vostè rebi la informació correcta i suficient per a que pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Per això llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir després de l'explicació.

DESCRIPCIÓ GENERAL DE L'ESTUDI:

Es tracta d'un estudi per conèixer la relació que hi ha entre el fet de patir Fibromiàlgia i el rendiment que presenta la persona en una sèrie de funcions cognitives, com és l'atenció, la velocitat de processament i les Funcions Executives, i comparar aquest rendiment amb el que presenten un grup de persones sense el diagnòstic de Fibromiàlgia. Així mateix, també es pretén avaluar si existeix relació entre el rendiment que ha presentat la persona en les variables cognitives avaluades i una sèrie de variables individuals, com són l'edat, el nivell educatiu, l'estil de vida (sedentari versus actiu), els trets de personalitat, el grau de dolor, presència o no de depressió i ansietat, i grau d'impacte de la malaltia en la seva qualitat de vida.

L'estudi té previst reclutar 80 pacients diagnosticats de Fibromiàlgia i 40 subjectes control (que no presentin el diagnòstic de Fibromiàlgia), d'edats compreses entre els 30 i els 50 anys. L'estudi tendrà una durada d'aproximadament d'1 any i mig, comptant amb les fases de reclutament de pacients i els anàlisis de resultats. Finalment, els resultats es publicaran i/o seran presentats en comunicacions de congressos.

L'avaluació dels subjectes control, com és el seu cas, consisteix en l'administració d'una bateria de tests neuropsicològics que mesuren aspectes relacionats amb l'atenció sostinguda, atenció selectiva, atenció dividida, temps de reacció o memòria de treball. Així mateix, també se li demanarà que empleni uns qüestionaris que avaluuen presència de simptomatologia depressiva, ansietat i queixes de problemes de memòria. La durada de l'exploració és d'unes 2 hores aproximadament i es podrà realitzar en 1 o en 2 sessions.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment.

BENEFICIS I RISCOS DE PARTICIPAR A L'ESTUDI.

Aquest estudi no té previst generar cap benefici directe sobre els participants de l'estudi. No obstant, aquells participants que vulguin, podran conèixer els resultats personals del seus tests cognitius.

No és esperable que es derivi cap risc de la seva participació en l'estudi, donat que únicament implica l'administració d'una sèrie de tests cognitius i qüestionaris clínics.

CONFIDENCIALITAT

El tractament, la comunicació i la cessió de dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà a lo disposat en la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre de protecció de dades de caràcter personal. D'acord al que s'estableix la legislació mencionada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades, per la qual haurà de dirigir-se a la investigadora principal de l'estudi.

L'accés a la seva informació personal quedarà restringida a l'investigador principal i col·laboradors, autoritats sanitàries i al Comitè Ètic d'Investigació Clínica, quan ho precisin per comprovar les dades i procediments de l'estudi, però sempre mantenint la confidencialitat dels mateixos d'acord a la legislació vigent.

CONSULTES I AMPLIACIÓ D'INFORMACIÓ

Si té algun dubte sobre aquest projecte, pot fer preguntes en qualsevol moment durant la seva participació. Pot contactar amb la investigadora principal, OLGA GELONCH, mitjançant correu electrònic ogelonch@copc.cat o bé pel telèfon mòbil 630216402.

FULL D'INFORMACIÓ PEL PARTICIPANT (GRUP TRASTORN DEPRESSIU)

TITOL DE L'ESTUDI: Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia i en el trastorn depressiu

INVESTIGADORS: Olga Gelonch, Josep Pifarré, Maite Garolera, Lluís Roselló

CENTRE: Hospital de Santa Maria de Lleida.

INTRODUCCIÓ

Ens dirigim a vostè per informar-lo sobre un estudi d'investigació en el que se l'invita a participar. L'estudi ha estat aprovat per la comissió d'Investigació de l'hospital, el Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de referència i la Direcció de l'Hospital.

La nostra intenció és només que vostè rebi la informació correcta i suficient per a que pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Per això llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir després de l'explicació. A més, pot consultar amb les persones que consideri oportú.

PARTICIPACIÓ VOLUNTÀRIA

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per això s'alteri la relació amb el seu metge ni es produueixi perjudici algun en el seu tractament.

DESCRIPCIÓ GENERAL DE L'ESTUDI:

Es tracta d'un estudi per conèixer la relació que hi ha entre el fet de presentar el diagnòstic de Fibromiàlgia i el rendiment que presenta la persona en una sèrie de funcions cognitives, com son l'atenció i les Funcions Executives, i comparar aquest rendiment amb el que presenten un grup de persones amb un Trastorn de l'Afectivitat (distímia, trastorn adaptatiu, depressió major) i un grup de persones sense aquests aquests diagnòstics (grup control). Així mateix, també es pretén avaluar si existeix relació entre el rendiment que ha presentat la persona en les Funcions Executives i una sèrie de variables individuals, com són l'edat, el nivell educatiu, l'estil de vida (sedentari versus actiu), grau de dolor, simptomatologia depressiva, grau d'impacte de la fibromiàlgia i altres malalties concomitants que pugui presentar la persona.

Aquest estudi pretén reclutar a 80 pacients diagnosticats de Fibromiàlgia, 40 pacients amb trastorns afectius i 40 subjectes control, d'edats compreses entre els 30 i els 55 anys. L'estudi tindrà una durada d'aproximadament 1 any, comptant amb les fases de reclutament de pacients i els análisis de resultats. Finalment, els resultats es publicaran i/o seran presentats en comunicacions de congressos.

Per tot això, es començarà l'estudi amb una primera fase amb una entrevista clínica per recollir les seves dades, antecedents i història clínica d'interès. Una vegada fet això, se li passaran diferents tests cognitius i se li entregaran uns qüestionaris per tal que els ompli vostè a casa seva i els retorna a la següent visita. En total, haurà de realitzar 2 visites amb nosaltres, per tal de poder recollir tota la informació per l'estudi.

BENEFICIS I RISCOS DE PARTICIPAR A L'ESTUDI.

Aquest estudi pot no tenir cap benefici pels participants de l'estudi. No obstant, aquells participants que vulguin, podran conèixer, només a la finalització de l'estudi, els resultats personals del seus tests cognitius.

No és esperable que es derivi cap risc de la seva participació en l'estudi, donat que únicament implica l'administració d'una sèrie de tests cognitius i entrevistes de recollida de dades personals.

CONFIDENCIALITAT

El tractament, la comunicació i la cessió de dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà a lo disposat en la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre de protecció de dades de caràcter personal. D'acord al que s'estableix la legislació mencionada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades, per la qual haurà de dirigir-se al seu metge de l'estudi.

Les dades recollides per l'estudi estaran identificades mitjançant un codi i només els investigadors participants en l'estudi /col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a persona alguna a excepció de cas d'urgència mèdica o requeriment legal.

Només es transmetran a tercers les dades recollides per l'estudi que en cap cas contindran informació que el pugui identificar directament, com nom i cognoms, inicials, direcció, número de la seguretat social, CIP, etc. En el cas que es produeixi aquesta cessió, serà pels mateixos fins de l'estudi i garantint la confidencialitat com a mínim amb el nivell de protecció de la legislació vigent en el nostre país.

L'accés a la seva informació personal quedarà restringida a l'investigador principal i col·laboradors, autoritats sanitàries i al Comitè Ètic d'Investigació Clínica, quan ho precisin per comprovar les dades i procediments de l'estudi, però sempre mantenint la confidencialitat dels mateixos d'acord a la legislació vigent.

ALTRA INFORMACIÓ RELLEVANT

Si vostè decideix retirar el consentiment per participar en aquest estudi, cap dada nova serà afegida a la base de dades. També ha de saber que pot ser exclòs de l'estudi si els investigadors de l'estudi ho consideren oportú, ja sigui per motius de seguretat, per qualsevol esdeveniment advers que es produeixi o perquè considerin que no està complint amb els procediments establerts. En qualsevol dels casos, vostè rebrà una explicació adequada del motiu que ha ocasionat la seva retirada de l'estudi.

Al signar el full de consentiment adjunt, es compromet a complir amb els procediments de l'estudi que se li han exposat.

Si té algun dubte sobre aquest projecte, pot fer preguntes en qualsevol moment durant la serva participació. Pot contactar amb la Investigadora Principal, **Sra. Olga Gelonch al telèfon 630216402**

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMENT INFORMAT PER A LA PARTICIPACIÓ EN L'ESTUDI “ATENCIÓ I FUNCIONS EXECUTIVES EN LA FIBROMIÀLGIA”.

DECLARO que la Sra. OLGA GELONCH ROSINACH m'ha explicat la possibilitat d'entrar a formar part de l'estudi: "Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia".

Jo

(nom i dos cognoms)

- He llegit el full informatiu que se m'ha entregat
- He pogut fer preguntes sobre l'estudi
- He rebut suficient informació sobre l'estudi
- He parlat amb la Sra. OLGA GELONCH ROSINACH

Entenc que la meva participació és voluntària

Entenc que puc retirar-me de l'estudi:

- Quan vulgui
- Sense tenir que donar explicacions
- Sense que això repercuta en la meu tractament mèdic

Presto lliurement la conformitat per a participar en l'estudi i dono el meu consentiment per l'accés i utilització de les meves dades en les condicions detallades en el full informatiu.

SI

NO

ÉS PER TOT AIXÒ, QUE MANIFESTO VOLUNTÀRIAMENT LA MEVA CONFORMATAT A QUE SE M'INCLOGUI EN AQUEST PROJECTE, DESPRÉS D'HAVER ESTAT DEGUDAMENT INFORMAT, I CONSENTO QUE L'EQUIP D'INVESTIGACIÓ DUGUI A TERME L'ESTUDI "ATENCIÓ I FUNCIONS EXECUTIVES EN LA FIBROMIÀLGIA"

Olga Gelonch
Psicòleg Núm. col 8319

La Pacient

Lleida, de/d' de

REVOCACIÓ DEL CONSENTIMENT

Sr./Sra. (Nom i Cognoms del Pacient)

amb DNI núm.

Sr./Sra. (Nom i Cognoms) amb DNI núm. com a (Representant legal, familiar, etc.) de (Nom i Cognoms del Pacient)

REVOCO el consentiment per a “Atenció i Funcions Executives en la Fibromiàlgia”.

Lleida, de/d' de 20

OLGA GELONCH ROSINACH
Psicòleg Núm. Col 8319

LA PACIENT

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS BÁSICOS**FULL DE RECOLLIDA DE DADES**

CODI D'IDENTIFICACIÓ DEL PARTICIPANT: _____ DATA: ____ / ____ / ____

DADES DEL PARTICIPANT

- Data de naixement: ____ / ____ / ____ Edat: ____
- Nivell d'estudis: TOTAL ANYS: ____
- Sense estudis
 Estudis Primaris, EGB o similar
 Estudis Secundaris, BUP, FP o similar
 Estudis Universitaris
- Professió: _____
 - Situació laboral actual: en actiu atur incapac. laboral (descriure).....
 baixa laboral. Motiu.....
 - Diagnòstics actuals:

 - Anys d'evolució de la malaltia:
 - Medicació actual:

ALTRES COMENTARIS A DESTACAR:
