

Análisis de la respuesta sensoriomotora en pacientes con fibromialgia

Yanina V. Atum; Elizabeth L. Young; José A. Biurrún Manresa; Christian A. MISTA; Belén Moglia; Diego Arévalo

Autoras/es: Centro de Ingeniería en Rehabilitación e Investigaciones Neuromusculares y Sensoriales. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta provincial 11, km 10 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.

Contacto: yanina.atum@uner.edu.ar

ARK: <https://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/rv7rtmogf>

Resumen

La fibromialgia se caracteriza por la presencia de dolor crónico, acompañada de síntomas no específicos. Entre ellos se destacan las dificultades cognitivas, conocidas como *fibrofog*, y alteraciones en el procesamiento sensorial. Dado que el diagnóstico clínico actual se basa en criterios poco específicos, surge la necesidad de identificar biomarcadores que permitan diferenciar la fibromialgia de otras condiciones. Se propone que el dolor crónico induce modificaciones en el procesamiento sensorial y cognitivo, cuantificables mediante técnicas electrofisiológicas y mediciones conductuales. Por este motivo, se planteó como objetivo general la identificación de biomarcadores a partir del análisis de respuestas sensoriales y cognitivas, con potencial diagnóstico. El primer estudio evaluó tareas cognitivas de memoria de trabajo (detección de cambios y *n-back*) en pacientes y voluntarias sanas, registrando variables conductuales y señales de electroencefalografía. En el segundo estudio se analizaron las respuestas sensoriales ante diferentes estímulos. Los resultados del primer estudio mostraron una menor capacidad de memoria en pacientes. En la tarea *n-back* no se observaron diferencias conductuales ni neurofisiológicas. En el segundo estudio se encontraron diferencias en los umbrales ante estímulos nociceptivos, pero no se evidenciaron alteraciones en las respuestas evocadas ni en la habituación en las pacientes en comparación con las voluntarias sanas.

Palabras clave: Fibromialgia, fibrofog, respuestas sensoriales, electroencefalografía

Objetivos propuestos y cumplidos

Objetivo general

Desarrollar candidatos a biomarcadores para el diagnóstico diferencial de fibromialgia a partir del análisis de respuestas sensoriomotoras y conductuales.

Objetivos específicos

1. Desarrollar una plataforma integradora para la presentación de tareas cognitivas y estímulos sensoriales.
2. Desarrollar un *pipeline* de procesamiento para la caracterización de la carga cognitiva a partir de datos de EEG registrados.
3. Cuantificar la diferencia en señales de EEG y medidas conductuales provenientes de pacientes con fibromialgia y controles sanos mediante la aplicación de los *pipelines* de procesamiento desarrollados.
4. Cuantificar diferencias en parámetros de control postural en pacientes con fibromialgia y controles sanos para miembro superior e inferior.
5. Integrar la información experimental obtenida para el desarrollo de biomarcadores.

Los objetivos específicos que fueron cumplidos durante la ejecución del proyecto fueron el 1, 2, 3 y 5. Esto implica que el objetivo general fue cumplimentado de manera parcial, dado que se evaluaron aspectos sensoriales, conductuales y cognitivos en pacientes con fibromialgia, pero no así los aspectos motores.

Marco teórico y metodológico

La fibromialgia es un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético crónico y generalizado, acompañado de síntomas no específicos como fatiga, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, hiperalgesia, alodinia y dificultades cognitivas (Wolfe et al., 2010). Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD, código MG30.01), se encuentra dentro de la clasificación de Dolor Crónico Generalizado. Su prevalencia global se estima entre 2% y 8%, con mayor incidencia en mujeres (relación 4:1 respecto a hombres). Existen diferencias regionales: 3.1% en América, 2.5% en Europa y 1.7% en Asia (Dizner-Golab et al., 2023; Heidari et al., 2017; Queiroz, 2013). El abordaje terapéutico recomendado es integral y multidisciplinario, combinando tratamientos farmacológicos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptación de serotonina-noradrenalina, antiepilépticos) con estrategias no farmacológicas, como ejercicio físico, terapia cognitivo-conductual y técnicas de reducción del estrés (Kocyigit & Akyol, 2022).

En cuanto a la fisiopatología, la etiología no está claramente definida, aunque se reconocen factores genéticos, ambientales, neuroinflamatorios e inmunológicos. La predisposición familiar es elevada, con mayor riesgo en familiares de primer grado. Estudios de polimorfismo genético han identificado alteraciones en genes relacionados con la serotonina y dopamina, lo que afectaría tanto la percepción del dolor como la respuesta al estrés. Factores ambientales, como el estrés y las infecciones, podrían interactuar con esta susceptibilidad genética. Otro mecanismo relevante es la neuroinflamación, caracterizada por activación de microglía, liberación de citocinas y aumento de mediadores inflamatorios, lo que genera hiperexcitabilidad de las vías nociceptivas. También se ha propuesto el rol de inmunoglobulinas anti-SGC, aunque con hallazgos heterogéneos entre pacientes, lo que sugiere la existencia de subgrupos. A nivel periférico, la inflamación neurogénica contribuye a la sensibilización mediante la libera-

ción de neuropéptidos proinflamatorios y reclutamiento de células inmunes. Además, alrededor del 50% de los pacientes presentan alteraciones estructurales y funcionales en los nociceptores, lo que se traduce en síntomas como alodinia e hiperalgesia. En síntesis, la fibromialgia se entiende como un trastorno complejo de hiperexcitabilidad neuronal y disfunción en los sistemas nervioso central, periférico y autónomo (Ablin, 2025; Findeisen et al., 2025).

La fibromialgia no solo implica dolor crónico y síntomas asociados, sino que también se ve atravesada por la estigmatización social y médica. Muchas veces es percibida como una condición imaginaria o exagerada, lo que genera discriminación y falta de comprensión por parte de familiares, colegas y profesionales de la salud. Este estigma repercute en la autoestima, las relaciones sociales, el ámbito laboral y la calidad de vida en general, contribuyendo al aislamiento y al deterioro del bienestar psicológico. El hecho de que la mayoría de los pacientes sean mujeres agrava la situación, ya que los estereotipos de género tienden a minimizar el dolor y el cansancio como simples manifestaciones emocionales. Esta mirada sesgada retrasa diagnósticos, debilita la credibilidad de los pacientes y condiciona la atención clínica. La invisibilidad de la enfermedad, sumada a la falta de comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos, sitúa a quienes la padecen en una constante necesidad de justificación, lo que limita la búsqueda de apoyo y refuerza sentimientos de soledad. Frente a este escenario, se vuelve fundamental promover mayor sensibilización social y profesional, así como impulsar investigaciones que aporten evidencia sólida para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento (Colombo et al., 2025).

La evolución de los criterios diagnósticos ha sido clave para su reconocimiento clínico. El término "fibromialgia" se utilizó por primera vez en 1976, pero los primeros criterios formales surgieron en 1990, establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Estos requerían la presencia de dolor crónico de más de tres meses y dolor en al menos 11 de 18 puntos sensibles, pero presentaban limitaciones en la práctica clínica y no incluían síntomas relevantes como fatiga o trastornos del sueño (Wolfe et al., 1990). Por ello, en 2010 se propusieron nuevos criterios basados en el Índice de Dolor Generalizado (WPI) y la Escala de Severidad de Síntomas (SSS) (Wolfe et al., 2010). En 2011, se introdujeron modificaciones que facilitaron el uso de cuestionarios autoadministrados, especialmente en estudios epidemiológicos (Wolfe et al., 2011). En 2016, una revisión señaló limitaciones en los criterios de 2010-2011, como definiciones imprecisas y dificultades diagnósticas en presencia de comorbilidades. Se propuso entonces una integración de ambos modelos, aunque solo los criterios de 1990 y 2010 han sido oficialmente reconocidos por el ACR. Más recientemente, en 2019, la ACTION-APS Pain Taxonomy (AAPT) propuso criterios simplificados basados en dolor musculoesquelético en al menos seis de nueve regiones, acompañado de fatiga y problemas de sueño de intensidad moderada o severa. Ese mismo año se sugirió también la incorporación de los indicadores ABC (hiperalgesia generalizada, dolor bilateral simétrico y uso del SSS) como herramienta diagnóstica (Arnold et al., 2019).

Actualmente el estándar continúa siendo la evaluación clínica, lo que genera múltiples dificultades. Los pacientes suelen atravesar un extenso recorrido médico antes de obtener un diagnóstico definitivo, debido a la ausencia de criterios unificados y a la superposición de síntomas con otras patologías crónicas. Esta heterogeneidad conduce a la agrupación de distintos subgrupos clínicos bajo la misma etiqueta de fibromialgia, complicando su caracterización. Ante estas limitaciones, surge la necesidad de iden-

tificar biomarcadores que permitan diferenciar la enfermedad de otras condiciones. Diversos enfoques, desde la genética y la proteómica hasta la inmunología y las neuroimágenes, han explorado este camino, buscando indicadores objetivos que asistan en un diagnóstico más preciso y confiable.

Estimación de la carga cognitiva en pacientes con fibromialgia

Marco teórico

El paradigma de detección de cambios y sus derivados, tanto electrofisiológicos como conductuales, han sido utilizados para evaluar el almacenamiento en la memoria de trabajo. La Actividad de Retraso Contralateral (CDA, *Contralateral Delay Activity*) es una onda negativa lenta que se observa en el EEG, y cuya amplitud refleja la cantidad de ítems almacenados en la Memoria de Trabajo Visual (VWM, *Visual Working Memory*) (Luria et al., 2016). En la tarea de detección de cambios, se les presenta a los participantes un número variable de elementos que deben ser almacenados en la memoria. Durante el período de retención posterior a la presentación, los elementos desaparecen y el participante debe mantenerlos en la memoria. Finalmente, los elementos vuelven a aparecer y el participante debe indicar si los mismos son iguales o diferentes a los memorizados con anterioridad (Adam et al., 2018). Además, el estimador de la capacidad (K) se calcula a partir de las medidas conductuales obtenidas de la tarea de detección de cambios, y refiere al máximo número de elementos que pueden ser mantenidos en la VWM (Rouder et al., 2011). Algunos estudios han sido llevados a cabo para evaluar los cambios en el CDA en poblaciones con diversas patologías. (Wiegand et al., 2016) encontraron atenuación en el CDA en adultos con diagnóstico de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad comparado con voluntarios sanos, indicando mecanismos neurales alterados en la capacidad de almacenamiento visual para esa patología. En contraste, (Farina et al., 2020) encontraron que el CDA no era un marcador robusto del deterioro cognitivo leve, como había sido propuesto previamente. En lo que respecta a la fibromialgia, no se han encontrado investigaciones sobre esta población haciendo uso del paradigma de detección de cambios.

La tarea de *n-back* también ha sido utilizada en el contexto de la evaluación de la VWM en particular a partir de la evaluación de los Potenciales Evocados Relacionados a Eventos (ERP, *Event Related Potentials*) derivados de la realización de dicha tarea. Específicamente, las componentes del ERP relacionadas con la memoria de trabajo son los denominados P2 y P3 (donde P denota una variación o pico positivo en la forma de onda del ERP y el número denota el orden relativo de este pico con respecto a otros del mismo signo). La componente P2 (con un pico máximo alrededor de los 150-275 ms luego de la presentación del estímulo) se ha relacionado con el proceso de codificación de la información en la memoria, particularmente en las regiones parietooccipitales (Finnigan et al., 2011). La componente P3 (con un pico máximo alrededor de los 250-600 ms luego de la presentación del estímulo) ha sido relacionada con la capacidad de procesamiento en respuesta a tareas relacionadas con la memoria de trabajo (Mercado et al., 2022). Asimismo, otras medidas conductuales pueden ser obtenidas de este tipo de protocolos, tales como el tiempo de reacción, la tasa de aciertos y la tasa de falsas alarmas (Shalchy et al., 2020). Los estudios llevados a cabo en pacientes con fibromialgia han evidenciado una menor amplitud en las componentes del ERP mencionadas, así como también diferencias en algunas variables conductuales entre

este grupo y el grupo de control, como en la tasa de errores y los tiempos de reacción (Mercado et al., 2022; Tesio et al., 2015).

Tomando en consideración lo planteado, en el primer estudio se propuso cuantificar las deficiencias reportadas por los pacientes de fibromialgia mediante la adquisición y procesamiento de señales de EEG durante la realización de la tarea de detección de cambios y *n-back*, con el fin de identificar aquellas tareas y parámetros medidos que muestren potencial para un futuro uso clínico como herramienta en la asistencia al diagnóstico.

Materiales y metodología

Participantes y consideraciones éticas

En el estudio participaron dieciséis pacientes con diagnóstico clínico de fibromialgia y quince voluntarios sanos como grupo de control. Por las características de la patología, el muestreo del estudio se realizó de manera de realizar un emparejamiento respecto de la edad y el género de los participantes en ambos grupos. Debido a la alta prevalencia de la enfermedad en mujeres, al subdiagnóstico de la enfermedad en y al tipo de muestreo (por conveniencia), solo participaron en este estudio voluntarias mujeres. Las pacientes reclutadas pertenecían a Fibromialgia Entre Ríos Asociación Civil (FERAC) y fueron contactadas telefónicamente.

Cuestionarios de autoevaluación

Las pacientes con fibromialgia respondieron el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQR, *Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised*), mientras que las participantes del grupo de control respondieron un cuestionario equivalente, denominado Cuestionario de Impacto de Síntomas (SIQ, del inglés *Symptoms Impact Questionnaire*). Para evaluar los niveles de ansiedad y depresión de los participantes, se utilizó la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) y para medir los niveles de dolor se utilizó el Cuestionario Breve del Dolor (BPI, *Brief Pain Inventory*), en su versión corta.

Tareas cognitivas

Las voluntarias participaron de una sola sesión experimental, en la cual completaron 10 bloques de 30 repeticiones cada uno de la tarea de detección de cambios (CD, del inglés *Change Detection*) y 5 bloques de 62 repeticiones cada uno de la tarea *n-back*. Se realizaron registros de EEG durante la realización de cada una de las tareas, así como también de las variables conductuales derivadas de sus respuestas. Luego de cada bloque, los participantes recibieron un breve descanso.

Tarea de detección de cambios

Se les indicó a las participantes que mantuvieran la mirada fija en un punto negro en el centro de la pantalla para evitar artefactos debido a movimientos oculares. Cada repetición comenzó con un intervalo vacío de 500 ms seguido por una flecha verde (1100 ms) que indicaba el lado de la pantalla que debía ser memorizado. Luego, se presentó en la pantalla la matriz de memoria por 250 ms, en un intervalo conocido como *fase de codificación*. La matriz de memoria consistió en un arreglo de cuadrados de colores de igual número a ambos lados de la línea media de la pantalla. La *carga cognitiva*, es decir, la cantidad de cuadrados a recordar fue de 2, 4 y 6. Luego de la fase de codificación, se continuó con el *período de retención*, con una duración de 1300 ms con la pantalla vacía. Luego de dicho período, se presentó a las participantes un nuevo conjunto de cuadrados de colores, sobre los cuales debían responder si eran los mismos

que aquellos mostrados en la fase de codificación. La respuesta se registró pulsando un botón en un ratón adaptado para el estudio, correspondiendo el botón izquierdo para respuestas afirmativas (“los cuadrados son iguales”) y el derecho para respuestas negativas (“los cuadrados son diferentes”). Un bloque consistió en 10 repeticiones de cada carga cognitiva, dando un total de 30 repeticiones por bloque. En la Figura 1 se detallan la composición de la repetición y el bloque descrito anteriormente.

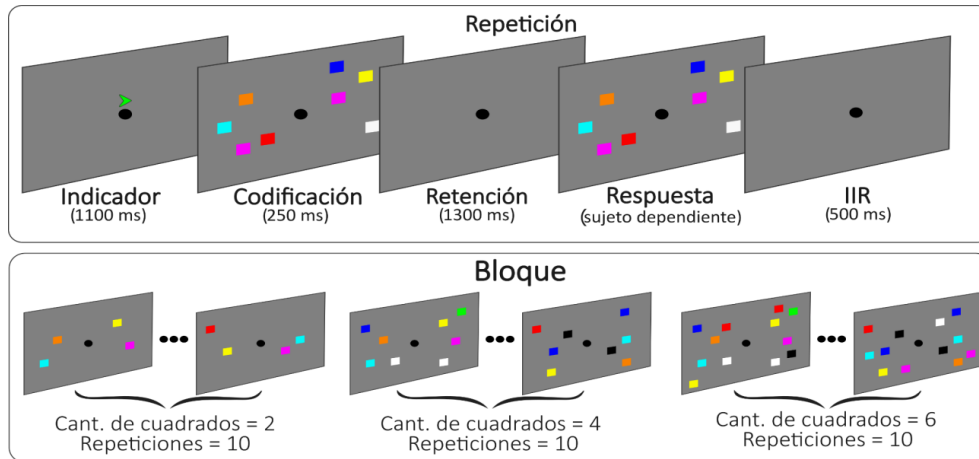


Figura 1: Detalle del diseño experimental para la tarea de detección de cambios. (Arriba) Composición de una repetición. (Abajo) Composición de un bloque

Las participantes realizaron la tarea de memoria 2-back. Se les indicó que observar el centro de la pantalla mientras una secuencia de 62 letras aparecía, una a la vez. La aparición de una letra marcaba el inicio de cada repetición, y se mantenía en la pantalla por 500 ms. La tarea consistía en detectar si la letra actualmente en pantalla era la misma que aquella presentada 2 repeticiones antes. A esto se lo denominó *estímulo objetivo*. El intervalo interestímulo, de 2500 ms, fue el tiempo en el cual las participantes debían responder, solamente en caso de considerar que se trataba de un estímulo objetivo, pulsando el botón izquierdo en un mouse adaptado para la tarea. Para los *estímulos no-objetivos*, no se requería de respuesta (ver Figura 2). El porcentaje de estímulos objetivos se configuró al 33% del total de repeticiones. Se realizaron 5 bloques de 62 repeticiones cada uno, con un intervalo de descanso entre cada bloque.

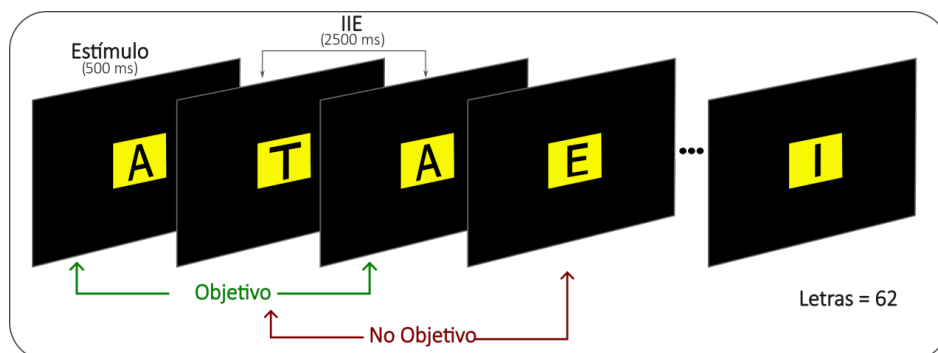


Figura 2: Detalle del diseño experimental para la tarea *n-back*

Medidas conductuales

Para la tarea de detección de cambio, se calculó la tasa de aciertos (H, proporción de repeticiones en las que se identificó de manera correcta un cambio) y la tasa de falsas alarmas (FA, proporción de repeticiones en las que no hubo cambios, pero que se identificaron de manera incorrecta). Con eso, se estimó la capacidad de la VWM (K) como:

$$K = N (H - FA)$$

con N representando la carga cognitiva (Cowan, 2001). También se registraron los tiempos de reacción para esta tarea (RT, del inglés *Reaction Times*). Para la tarea *n-back*, las medidas conductuales registradas fueron la tasa de aciertos, la tasa de falsas alarmas y los RT.

Electroencefalografía

El EEG fueron registrados de manera continua utilizando un amplificador SynAmps (Compumedic, Neuroscan) con 15 electrodos de copa pasivos, de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20. Los electrodos de tierra y referencia fueron colocados en los lóbulos derecho e izquierdo de las orejas, respectivamente. Los datos se registraron con un filtrado pasa banda (0.15-30 Hz) y una frecuencia de muestreo de 250 Hz.

Los datos de EEG fueron analizados utilizando la librería MNE de Python. Para cada participante, los datos continuos fueron filtrados con un filtro Butterworth pasa-bajos de 4^{to} orden con frecuencia de corte en 30 Hz. Luego se realizó un rechazo de artefactos utilizando Análisis de Componentes Independientes (ICA, del inglés *Independent Component Analysis*). Las componentes para rechazar fueron seleccionadas mediante inspección visual. Los datos preprocesados fueron almacenados para su posterior análisis.

Procesamiento de datos para la tarea de detección de cambios

Para obtener el CDA derivado de la tarea de detección de cambios, los datos continuos preprocesados fueron divididos en épocas desde 600 ms previos a la aparición del estímulo hasta 1750 ms posteriores, sin realizar corrección de la línea de base. Solo las repeticiones correctamente respondidas fueron utilizadas para los análisis subsecuentes. Las formas de onda lateralizadas fueron obtenidas mediante la sustracción del promedio de los electrodos ipsilaterales al promedio de los electrodos contralaterales. Los electrodos analizados fueron PO3/PO4 y PO7/PO8. Finalmente, el CDA promedio para cada carga cognitiva se obtiene mediante el promedio de las formas de onda de todos los participantes.

Procesamiento de datos para la tarea n-back

Los datos preprocesados obtenidos de la realización de esta tarea fueron divididos en épocas comprendidas entre los 800 ms preestímulos y los 1700 ms posteriores a la presentación del estímulo, con corrección de la línea de base. Solo se seleccionaron para el análisis aquellas épocas con estímulos objetivo y no-objetivo respondidas de manera correcta. Se obtuvo el promedio de las épocas por cada participante, y con ello se calculó luego el promedio global.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos provenientes de las medidas conductuales de ambas tareas fue llevado a cabo utilizando el software *jamovi* v. 2.26. Los datos se presentan como media \pm desvío estándar en caso de que la variable evidencie una distribución normal, o mediana [rango intercuartil] en caso contrario. Para la tarea de detección de cambios, las diferencias en K fueron evaluadas utilizando la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes con condición (pacientes o controles) como variables de agrupamiento. El análisis estadístico sobre los RT provenientes de esta tarea se realizó mediante el ajuste de un modelo lineal generalizado mixto, con condición (pacientes o controles) como factor fijo, carga cognitiva (2, 4 o 6) como covariable y a los participantes como factor aleatorio. Se utilizó un modelo con una función gamma modelando la distribución y el logaritmo como función de enlace. Para la tarea de *n-back*, las diferencias en la tasa de aciertos, la tasa de falsas alarmas y los tiempos de reacción fueron evaluadas mediante la prueba de Mann-Whitney. Las diferencias en las amplitudes de los CDA entre pacientes y controles para cada carga cognitiva fueron analizadas usando la prueba no paramétrica de permutación de clústeres provista por la librería *MNE*. Las diferencias en las amplitudes de las formas de ondas derivadas de la tarea *n-back* fueron analizadas usando el mismo análisis estadístico.

Evaluación del procesamiento sensorial ante estímulos multimodales en pacientes con fibromialgia

Marco teórico

Estudios previos han encontrado diferencias en la amplitud del ERP ante estímulos auditivos entre pacientes con fibromialgia y controles sanos (Alanoğlu et al., 2005), así como también ante estímulos somatosensoriales nociceptivos y no nociceptivos (Lorenz, 1998; Montoya et al., 2005). Un aspecto particular que puede ser evaluado a partir de los ERP es la habituación que se refiere a un decremento en la respuesta como resultado de la estimulación repetida (Picton et al., 1976). En el contexto de los ERP, la amplitud de estas es un indicador de la población neuronal que es activada por una entrada sensorial particular. Por lo tanto, tiende a reducirse durante la estimulación sensorial repetitiva como consecuencia de la reducción progresiva en la respuesta neuronal, independientemente de la modalidad sensorial estimulada. En el caso de la fibromialgia, se ha encontrado evidencia de reducción de la habituación para ERP generadas por estimulación láser (De Tommaso et al., 2011), así como también diferencias para ERP somatosensoriales (Montoya et al., 2005). En este último estudio no se evidenciaron diferencias en la habituación para estímulos auditivos.

Los ERPs no solo poseen información específicamente relacionada a las modalidades sensoriales estimuladas, sino que también llevan información no específica sobre la expectativa y evaluación del estímulo, la preparación motora y la orientación de la atención (Gondan & Röder, 2006). En estudios previos se abordó la separación de esta componente no específica para su análisis, proponiendo que una parte de la respuesta de habituación está relacionada con una disminución en la amplitud de esta componente y no de la respuesta específica a la entrada sensorial (Young et al., 2022). Para ello, se desarrolló un modelo analítico que permitió aislarla a partir de las respuestas a estímulos presentados individual o concomitantemente, obteniendo resultados prometedores.

Tomando en consideración lo planteado, se propone la adquisición y procesamiento de señales de EEG durante estimulación multisensorial con el fin de cuantificar diferencias en la habituación entre pacientes y controles sanos.

Materiales y metodología

Participantes y consideraciones éticas

Se contó con la participación de 12 pacientes con diagnóstico clínico de fibromialgia y 14 voluntarios sanos en el grupo de control. Al igual que en el estudio anterior, muestreo fue balanceado en edad y género, y todas las participantes fueron mujeres. Para el reclutamiento las participantes del grupo de pacientes, se recurrió al contacto telefónico con las participantes del estudio anterior, así como también la colocación de panfletos informativos en el Hospital de la Baxada Dra. Teresa Ratto. Se les solicitó a los médicos en contacto con pacientes con fibromialgia de promover la participación en el estudio.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de las participantes previo al inicio de la sesión experimental. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité Central de Bioética en la Práctica y la Investigación Médica de la provincia de Entre Ríos, Argentina, y fueron llevados a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El estudio se encuentra registrado en el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (IS004760) y en el sitio Clinical Trials (NCT06905171).

Procedimiento experimental

Los participantes fueron sometidos a una sola sesión experimental en la cual completaron 14 bloques de 20 repeticiones cada uno de los distintos estímulos planteados para este estudio: unimodales (auditivo (*A*), visual (*V*) y somatosensorial (eléctrico, *E*)); bimodales (auditivo-visual (*AV*), eléctrico-visual (*EV*) y eléctrico-auditivo (*EA*)); y trimodales (eléctrico-auditivo-visual (*EAV*)).

Previo al inicio de los bloques de estimulación, se realizó la detección de umbral para los estímulos eléctricos. En ésta, la intensidad de estimulación se incrementó en pasos de 0.1 mA hasta que el voluntario describió una clara sensación de pinchazo. Una vez alcanzada esta sensación, se realizaron 5 repeticiones de estimulación eléctrica y se volvió a preguntar si la sensación continuaba siendo la de un pinchazo y si era tolerable. Caso contrario, se volvió a realizar el procedimiento de detección de umbral. Una vez finalizada la detección de umbral, se procedió a la etapa de familiarización, en la que se expuso al participante a 5 repeticiones de cada uno de los tipos de estímulos mencionados. Esto se realizó para despejar potenciales dudas sobre la percepción de los estímulos. Seguidamente, se procedió a aleatorizar el orden de presentación de los bloques de estimulación, y se inició la sesión de registro. Cada bloque contuvo 20 repeticiones, y cada repetición consistía en dos estímulos separados por 1 s. Los tiempos entre repeticiones se aleatorizaron entre 7 y 12 s. Entre cada bloque estimulación, los voluntarios puntuaron la saliencia de los estímulos en una escala del 0 al 10, siendo 0 un estímulo que no capturó la atención del participante y 10 un estímulo que capturó por completo su atención.

Estimulación multimodal

La entrega de los estímulos en las diferentes modalidades sensoriales fue controlada a través del software programado en *LabView* (National Instruments Corp., Austin, Texas, USA). Los estímulos auditivos se entregaron a través de un parlante, y consistieron en una onda senoidal de 1000 Hz de frecuencia y 25 ms de duración, presentada a un volumen alto pero confortable (80 dB). Los estímulos visuales fueron presentados en un monitor de computadora con una tasa de refresco de 120 Hz y consistieron en un patrón de damero en blanco y negro cuyos colores se invertían por un período de 25 ms, para luego retornar a los colores originales. Por último, la estimulación eléctrica se realizó de manera no invasiva con electrodos de pin. Cada estímulo consistió en un tren de 3 pulsos de corriente constante de 1 ms de ancho y separados 8 ms entre sí. Los mismos fueron entregados por un estimulador eléctrico (Digitimer DS8R, Digitimer Ltd., Reino Unido).

Electroencefalografía

Se registró EEG de manera continua usando un amplificador SynAmps (Compumedic, Neuroscan) con una gorra de 32 canales (Greentek Sensor, Wuhan, China) basada en el sistema internacional 10-20. Los datos fueron registrados utilizando un filtro pasa bajos (200 Hz) y muestreados a 1000 Hz por canal.

Las señales de EEG registradas fueron analizadas por completo utilizando la librería *MNE* en Python. Los datos de EEG con contenido de artefactos provenientes de la estimulación eléctrica fueron sometidos a una interpolación por splines cúbicos desde 2 ms pre-estímulo hasta 60 ms post-estímulo con el fin de remover dicho artefacto. Luego, los datos fueron filtrados con un filtro pasa banda entre 1 y 30 Hz usando un filtro Butterworth de cuarto orden y se marcó canales ruidosos para su posterior interpolación. Seguidamente, los canales de EEG fueron re-referenciados al promedio de todos los canales. Posteriormente, las señales fueron sometidas a ICA para remover artefactos relacionados con pestaños, movimiento ocular o ruido muscular. Las componentes por remover fueron determinadas mediante inspección temporal, frecuencial y espacial. Una vez finalizada la etapa de remoción de artefactos, los canales ruidosos fueron interpolados y las señales fueron segmentadas en épocas desde 500 ms pre-estímulo hasta 2 s post-estímulo. Finalmente, las épocas fueron promediadas para obtener los ERP por sujeto y por tipo de estímulo.

Análisis de datos

Amplitudes y latencias de pico

A partir de las respuestas evocadas obtenidas como resultado del preprocesamiento, se realizó la identificación automática de las características de los ERP (amplitudes de pico y latencias) utilizando la función *find_peaks* () de la librería *scipy* de Python para cada participante y tipo de estimulación. Los valores resultantes de la aplicación de esta función fueron revisados por un observador.

Componentes específicas y no específicas

Para investigar las características de las componentes específicas y no específicas provenientes de las respuestas registradas, se utilizó el método analítico desarrollado y descrito por (Young et al., 2022)

Análisis estadístico

Las diferencias en la saliencia de los estímulos fueron evaluadas usando un modelo lineal mixto con intercepción aleatoria, con condición (paciente o control) y cantidad de estímulos (unimodal, bimodal o trimodal) como factores fijos. Las amplitudes y latencias de pico de los ERP también fueron evaluadas utilizando un modelo lineal mixto con intercepción aleatoria, con grupo (paciente o control), número de estímulo (primero o segundo) y tipo de estímulo (*A*, *V*, *E*, *AV*, *EV*, *EA*, *EAV*) como factores fijos. La estimación por máxima verosimilitud fue usada para el ajuste del modelo, la aproximación de Satterthwaite fue usada para estimar los grados de libertad del denominador para la estadística *F*, y el procedimiento de Holms fue utilizado para corregir los valores de *p* por múltiples comparaciones. El análisis fue llevado a cabo en *jamovi* v. 2.26. Las diferencias espaciotemporales en las amplitudes de la componente no específica entre ambos grupos fueron analizadas usando la prueba de permutación de clústeres no paramétrica provista por la librería *MNE* de Python.

Síntesis de resultados y conclusiones

Estimación de la carga cognitiva en pacientes con fibromialgia

Demografía y datos clínicos

La edad promedio de las pacientes fue de 44.9 ± 9.04 años, mientras que para el grupo de control fue de 45.9 ± 9.8 años. Para las pacientes con fibromialgia, la media de tiempo desde el diagnóstico fue de 7.97 ± 6.06 años. En la Tabla 1 se resumen los resultados mencionados.

Tabla 1: Resumen de las variables demográficas registradas

Variables		Pacientes con fibromialgia (n=16)	Voluntarios sanos (n=15)
Edad (media \pm DE)		44.9 \pm 9.04	45.9 \pm 9.8
Género		Femenino (16)	Femenino (15)
Tiempo desde el diagnóstico (media \pm DE)		7.97 \pm 6.06	-
Nivel educacional (completado)	Primario	1	0
	Secundario	9	3
	Terciario	5	0
	Universitario	1	6
	Posgrado	0	6

Para el FIQR y SIQ, los puntajes fueron de 69.3 [20] y 10.3 [9.58], respectivamente. Al realizar la prueba de Mann-Whitney se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos valores ($U=10$, $p < 0.001$). El puntaje de ansiedad, derivado del cuestionario HADS mostraron valores de 14.5 [6] para las pacientes y 5 [2.5] para el grupo de control, resultando en diferencias estadísticamente significativas ($U=15$, $p < 0.001$). Por otro lado, los puntajes de depresión, también obtenidos a partir del HADS fueron de 11 [4.5] para las pacientes y 1 [1.5] para las voluntarias del grupo

control, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($U = 12.5, p < 0.001$). Del BPI se extrajeron los datos correspondientes al dolor al momento del estudio, dando como resultado en un puntaje de 6 [2.25] para las pacientes y de 0 [0] para el grupo de control. Del análisis estadístico se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para esta variable ($U = 10.5, p < 0.001$).

Variables conductuales

Tarea de detección de cambios

La distribución del estimador de la VWM (K) para las pacientes y el grupo de control se muestra en la Figura 3. Para las pacientes con fibromialgia, la capacidad promedio fue de 1.90 [1.08] y para el grupo de control fue de 2.64 [1.55]. El análisis estadístico reveló diferencias significativas entre ambos grupos ($U = 600, p = 0.001$).

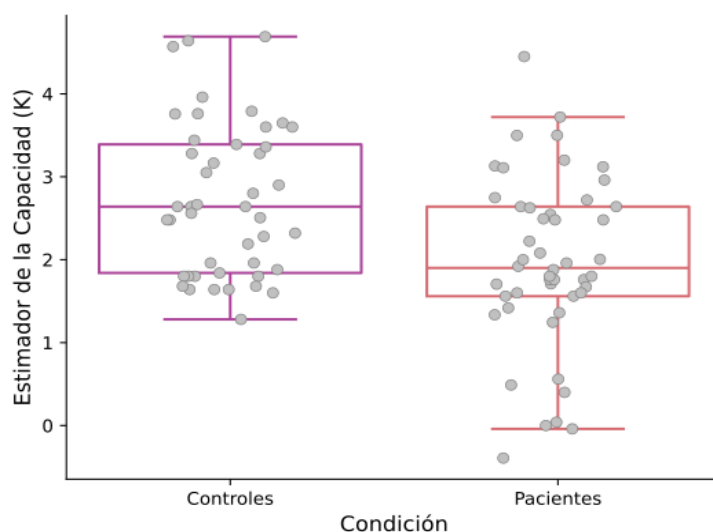


Figura 3: Distribución del estimador de la capacidad (K) de la VWM para el grupo de control y de pacientes

Asimismo, analizamos el tiempo de respuesta (RT) en milisegundos para todas las repeticiones realizadas de manera correcta para esta tarea. En la Figura 4 se muestra la distribución de los RT para ambos grupos y para cada carga cognitiva. Para las pacientes con fibromialgia, el RT fue de 1053 [368] ms para la carga cognitiva de 2 cuadrados, 1304 [461] ms para 4 y 1448 [642] ms para 6. Para el grupo de control, los RT fueron de 857 [213] ms para una carga cognitiva de 2 cuadrados, 955 [259] ms para 4 y 1054 [212] ms para 6 cuadrados. Para evaluar cuantitativamente las diferencias, se ajustó un modelo lineal (ver descripción en sección 3.2.6), encontrando diferencias estadísticamente significativas para carga cognitiva ($\chi^2_1 = 43.515, p < 0.001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para condición ($\chi^2_1 = 3.557, p = 0.059$) ni tampoco interacciones ($\chi^2_1 = 0.043, p = 0.835$).

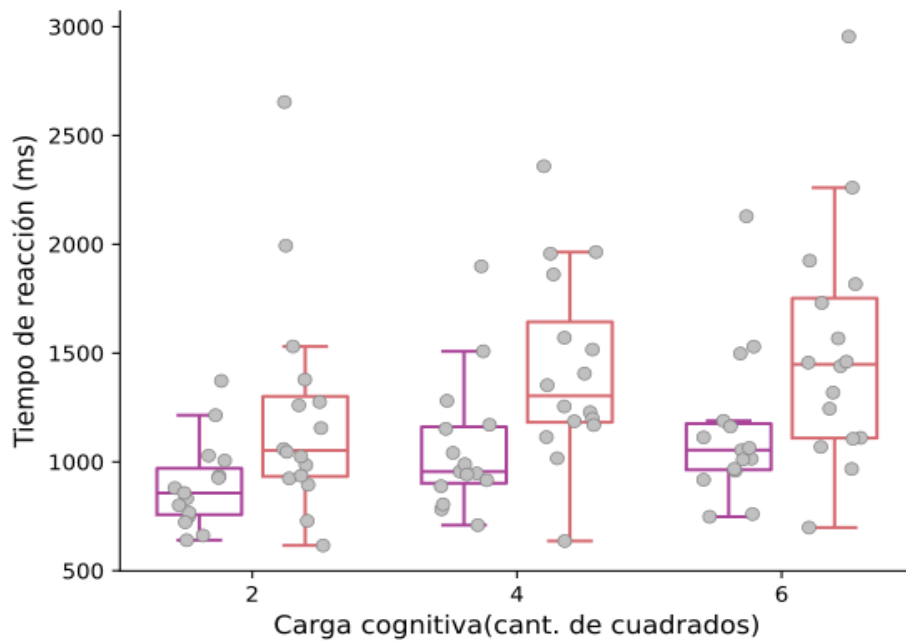


Figura 4: Tiempos de respuesta (RT) en función de la carga cognitiva para el grupo de control y de pacientes

Tarea n-back

La distribución de la tasa de aciertos y la tasa de falsas alarmas se muestran en la Figura 5. La tasa de aciertos para las pacientes con fibromialgia fue de 86.7 [27.4]% mientras que para el grupo de control fue de 92.4 [10.5]%. Luego de realizar la prueba estadística de Mann-Whitney para datos no paramétricos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($U = 110, p = 0.706$). La tasa de falsas alarmas para los pacientes fue de 9.49 [14.1] %, mientras que para el grupo de control fue de 5.64 [4.87]%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas luego de realizar la prueba de Mann-Whitney ($U = 101, p = 0.464$).

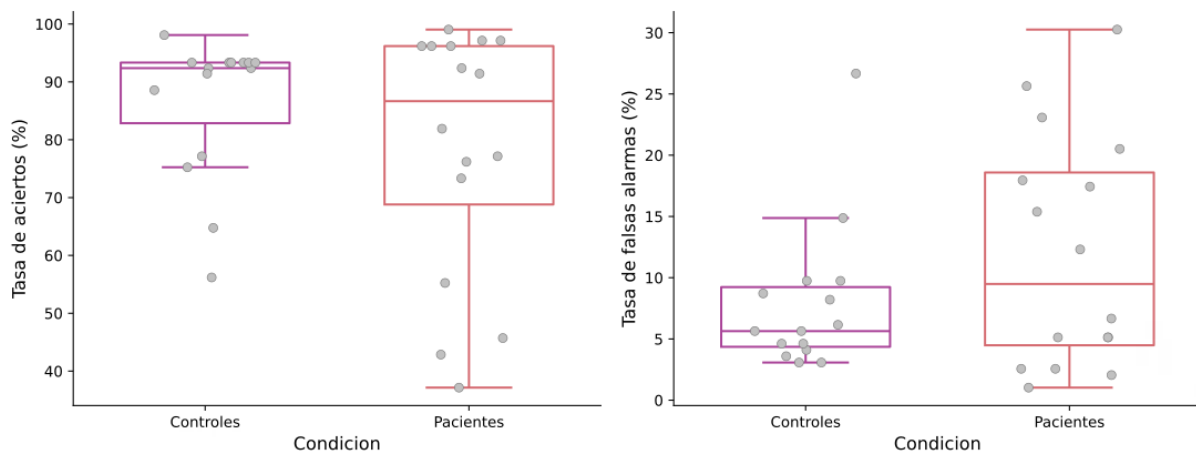


Figura 5: Distribución de la tasa de aciertos (Izquierda) y de falsas alarmas (Derecha) de la tarea n-back para los grupos de control y de pacientes

La distribución de los tiempos de reacción para las pacientes y el grupo de control se muestran en la Figura 6. Para las pacientes, el mismo fue de 594 [104] ms, mientras que para los voluntarios sanos fue de 561 [174] ms. Luego de realizar la prueba de Mann-Whitney, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($U = 105$, $p = 0.572$) entre ambos grupos.

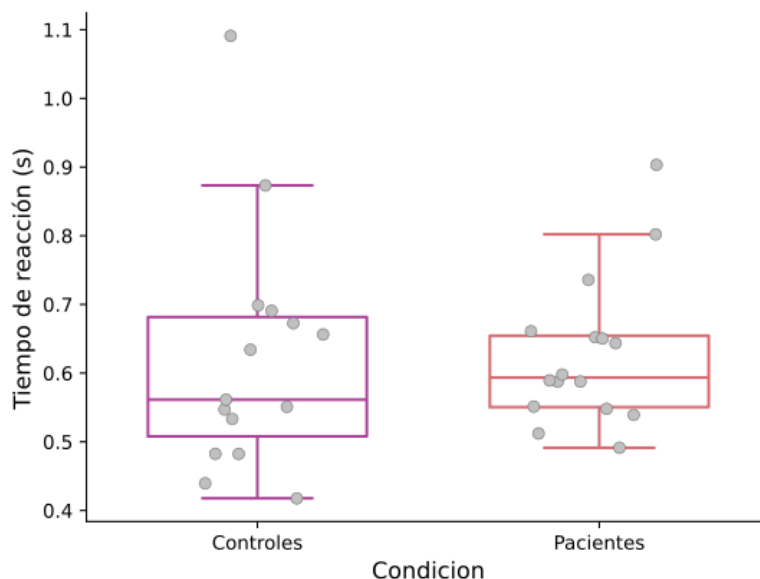


Figura 6: Distribución de los tiempos de reacción para los grupos de control y pacientes.

Variables electrofisiológicas

Consideraciones generales

Los datos de EEG de dos pacientes fueron excluidos debido a la presencia de artefactos en diversos canales y bloques.

Actividad de Retraso Contralateral (CDA) derivada de la tarea de Detección de Cambios

En las Figura 7 y Figura 8 se muestra el CDA para las distintas cargas cognitivas para el grupo de control y las pacientes con fibromialgia, respectivamente. A partir de la inspección visual de las señales en el grupo de control puede observarse una diferencia en la amplitud de la señal entre las diferentes cargas cognitivas a partir del inicio del período de retención (luego de los 0.25 s), siendo la de mayor negatividad aquella con mayor carga cognitiva. Sin embargo, este fenómeno no se puede observar para las señales provenientes del grupo de pacientes. Si bien entre la carga cognitiva de 2 cuadrados y la de 4 se puede visualizar una leve diferencia, esto no ocurre entre una carga cognitiva de 4 y una de 6. Sin embargo, luego de realizado el análisis estadístico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, para cada una de las cargas cognitivas.

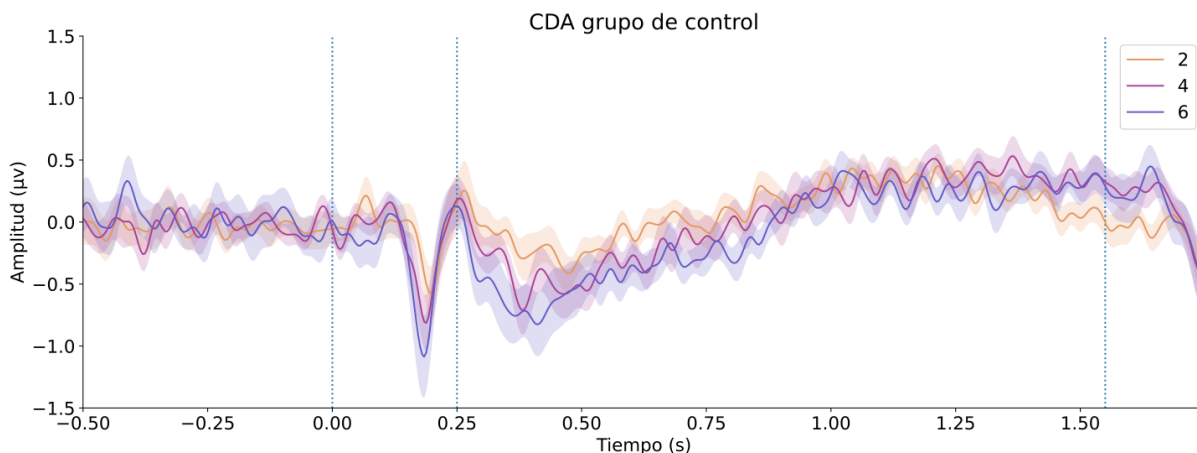


Figura 7: Actividad de retraso contralateral (CDA) para el grupo de control, para las distintas cargas cognitivas.

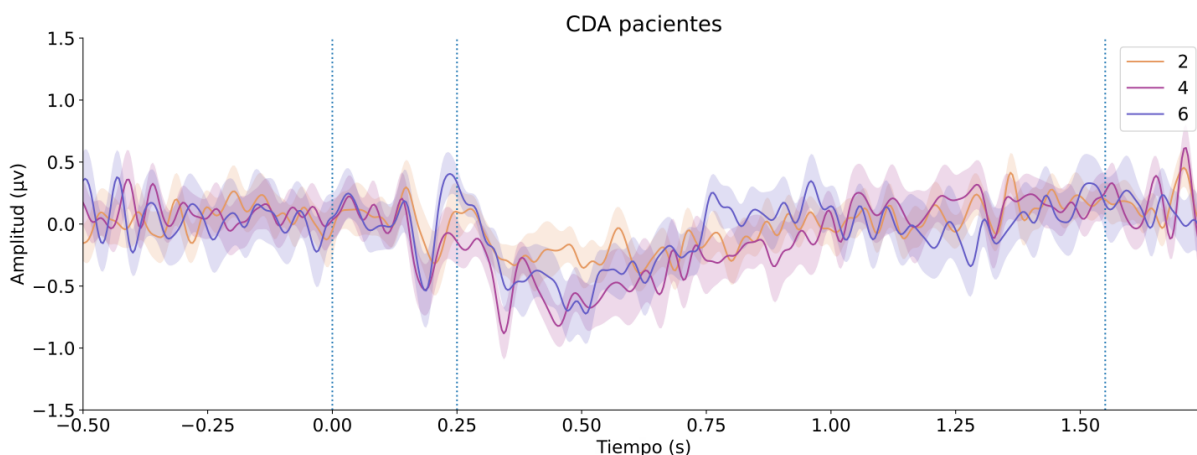


Figura 8: Actividad de retraso contralateral (CDA) para el grupo de pacientes, para las distintas cargas cognitivas

Potenciales evocados derivados de la tarea n-back

En las Figura 9 y Figura 10 se muestran los ERPs para el grupo de control y las pacientes con fibromialgia, para los estímulos objetivo como los estímulos no-objetivos. De la inspección visual puede observarse una diferencia de amplitud, sobre todo para los estímulos objetivo alrededor de los 0.5 s, teniendo el grupo de control una mayor amplitud que las señales provenientes de las pacientes. Un fenómeno similar ocurre para los estímulos no-objetivos, aunque la diferencia es menos pronunciada. Sin embargo, luego de realizado el análisis estadístico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

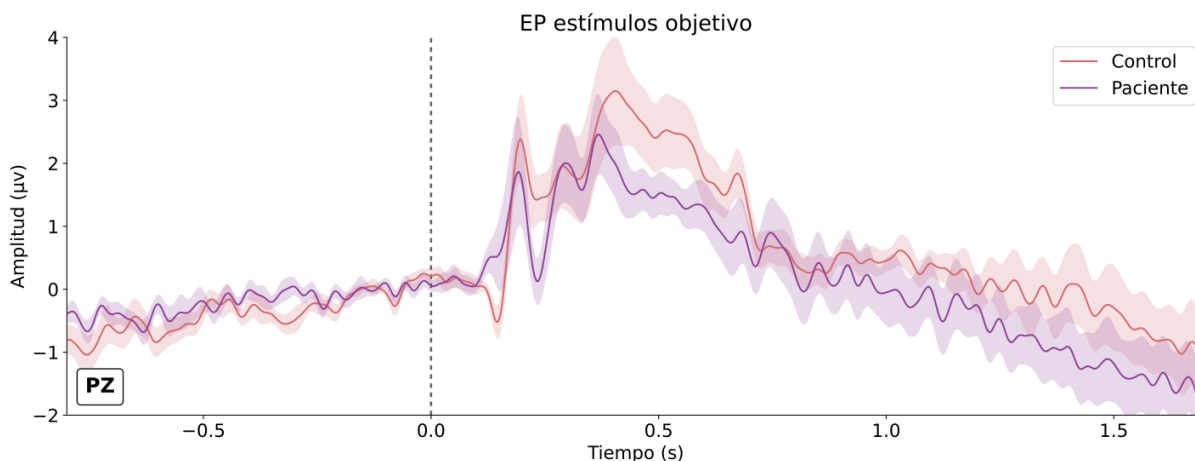


Figura 9: Potenciales evocados derivados de la tarea *n-back* para estímulos objetivos

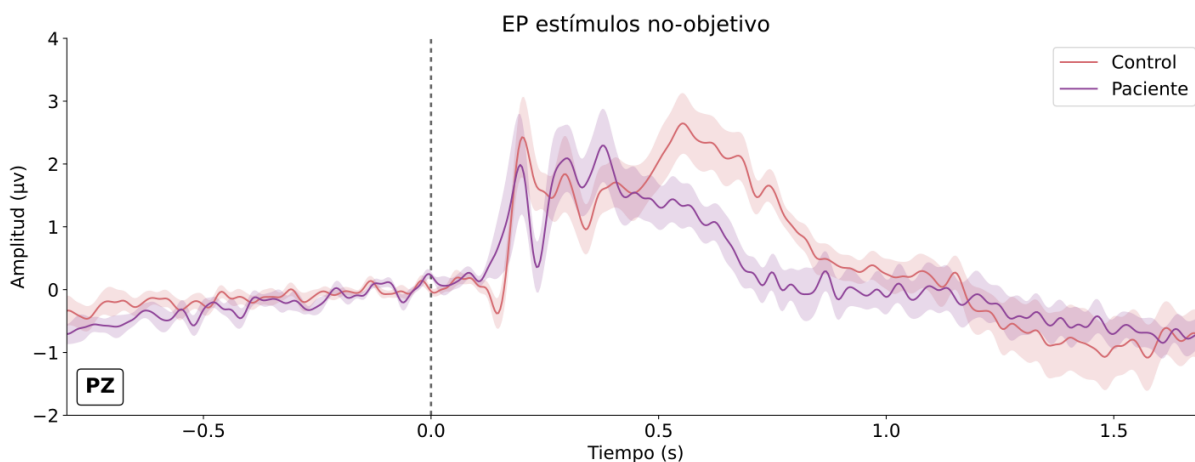


Figura 10: Potenciales evocados derivados de la tarea de *n-back* para estímulos no objetivos

Evaluación del procesamiento sensorial ante estímulos multimodales en pacientes con fibromialgia

Demografía y datos clínicos

La edad promedio de las voluntarias en el grupo de pacientes con fibromialgia fue de 45.6 ± 9.68 años, mientras que para el grupo de control la edad fue de 46.4 ± 10.8 años. Para el grupo de pacientes, el tiempo desde el diagnóstico fue de 7.83 ± 4.95 años. Respecto al máximo nivel de estudios alcanzados, los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Máximo nivel de estudio alcanzado para voluntarios del grupo de control y de pacientes

	Pacientes con fibromialgia (n=12)	Voluntarios sanos (n=14)
Estudios primarios	1	0
Estudios secundarios	5	0
Estudios terciarios	5	0
Estudios universitarios de grado	1	7
Estudios universitarios de posgrado	0	7

De los cuestionarios FIQR y SIQ, los puntajes obtenidos fueron de 74.1 [20.4] y 8.17 [5], respectivamente. Para evaluar las diferencias entre ambos cuestionarios, se realizó una prueba de Mann-Whitney, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($U = 0, p < 0.001$). Los puntajes para ansiedad, derivado del HADS, fueron de 15.5 [2.25] y 5 [4] puntos para el grupo de pacientes y el de control, respectivamente. Del análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($U = 3, p < 0.001$). Los puntajes para depresión, obtenidos de este mismo cuestionario fueron de 10 [4.25] y 1 [4] para el grupo de pacientes y el grupo de control, respectivamente. El análisis estadístico arrojó diferencias significativas entre ambos puntajes ($U = 12, p < 0.001$). Por último, el dolor reportado al momento de realizar el estudio fue de 5.50 [4] puntos para el grupo de pacientes y 0 [0] para el grupo de control, arrojando diferencias significativas luego del análisis estadístico ($U = 3.5, p < 0.001$).

Respecto a las intensidades de estimulación, para las pacientes con fibromialgia fue de 0.4 [0.025] mA, mientras que para el grupo de control fue de 0.5 [0.020] mA. Al realizar el análisis estadístico, se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos ($U = 47.5, p = 0.05$).

Resultados psicofísicos

En la **Figura 11** se muestra la saliencia reportada por los voluntarios, tanto para los pacientes de fibromialgia como para el grupo de control. Puede observarse que existe un aumento en la valoración de la saliencia a medida que se adicionan modalidades de estimulación, tanto en los pacientes como en el grupo de control ($F_{2,334} = 27.91, p < 0.001$). Adicionalmente, puede observarse que los puntajes reportados por los pacientes tienden a ser mayores que los de los voluntarios del grupo de control, aunque estas diferencias no se evidenciaron en el análisis estadístico ($F_{1,24,9} = 3.31, p = 0.081$).

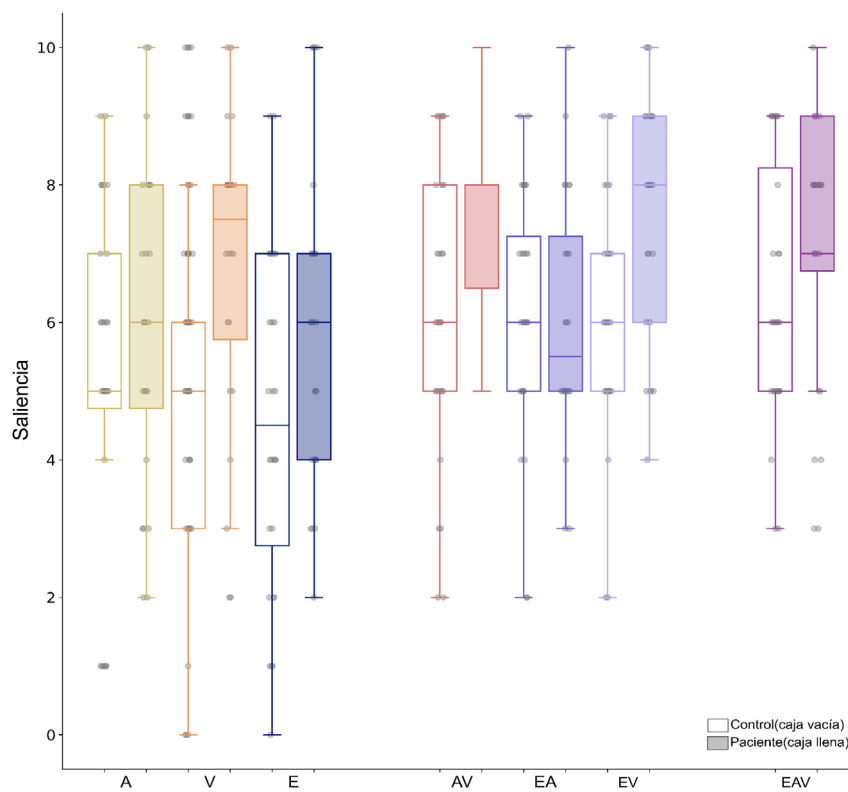


Figura 11: Puntajes de saliencia relativos al ruido de fondo sensorial para cada tipo de estimulación. Los puntos grises representan cada puntaje individual. Las cajas sin relleno corresponden a los participantes del grupo de control, mientras que las cajas llenas refieren a las participantes del grupo de pacientes.

Características espaciotemporales de los ERPs

Luego de la etapa de preprocesamiento, un promedio de 19.6 ± 1.14 épocas por voluntario por bloque y por tipo de estimulación fueron conservadas. Para el grupo de pacientes, este valor fue de 19.7 ± 0.89 épocas.

Los ERP en respuesta a estímulos unimodales pueden observarse en la **Figura 12**. Para las respuestas a estímulos auditivos (**Figura 12**, arriba), puede observarse un pico N1 a aproximadamente 105 ms para los voluntarios del grupo de control y a 102 ms para el grupo de pacientes. A este le sigue el pico P2, de polaridad positiva, a aproximadamente 194 ms y 195 ms, para el grupo de control y de pacientes, respectivamente. En respuesta al segundo estímulo, los picos se localizan a aproximadamente 93 ms y 183 ms para los participantes del grupo de control, y a 88 ms y 164 ms para el grupo de pacientes. En ambos casos, puede observarse una diferencia en las amplitudes entre el primer y segundo estímulo.

Las respuestas a estímulos visuales unimodales (**Figura 12**, centro) presentan un claro pico P1 a aproximadamente 98 ms para el grupo de control y 100 ms para el grupo de pacientes, con predominancia en la región occipital. A este le sigue un pico de polaridad negativa, N1, con latencias de 277 ms y 278 ms para los grupos mencionados.

Las respuestas al segundo estímulo presentan un aumento en las latencias respecto al estímulo precedente, siendo estas de 113 ms y 328 ms para el grupo de control y 113 ms y 312 ms para el grupo de pacientes.

La **Figura 12** (abajo) muestra las respuestas de ambos grupos a estímulos eléctricos. Como puede observarse, las amplitudes de estas respuestas son menores a las de los otros estímulos unimodales presentados. Para el primer estímulo, se evidencia un complejo N2-P2 a 147 y 275 ms para el grupo de control y 156 y 328 ms para el grupo de pacientes. Para el segundo estímulo, dicho complejo se ubica aproximadamente a los 86 y 276 ms para el grupo de control y 178 y 312 ms para el grupo de pacientes.

Las respuestas promedio a la estimulación bimodal se pueden observar en la **Figura 13**. Los ERPs generados en respuesta a estímulos visuales y auditivos en simultáneo (**Figura 13**, arriba) presenta una deflexión negativa alrededor de los 109 ms para el grupo de control y 108 ms para el grupo de pacientes, de ubicación central. Le sigue una deflexión positiva alrededor de los 195 ms para el grupo de control y 210 ms para el grupo de pacientes. Las respuestas al segundo estímulo presentan un leve aumento en la latencia de la deflexión negativa (controles: 115 ms; pacientes: 113 ms) y una clara disminución en la amplitud para ambos grupos.

Las respuestas para la estimulación simultánea eléctrica y auditiva (**Figura 13**, centro) presentan un pico negativo a aproximadamente 100 ms para ambos grupos (controles: 99 ms; pacientes: 102 ms), de localización central, seguido por un pico positivo cercano a los 200 ms (controles: 192 ms; pacientes: 201 ms). Para el segundo estímulo, las respuestas presentan una marcada reducción de las amplitudes y una leve reducción de las latencias. Para el pico negativo, las latencias fueron de 90 ms y 87 ms para el grupo de control y el de pacientes, respectivamente, mientras que las latencias del pico positivo fueron de 169 y 177 ms para los grupos mencionados.

Para las respuestas correspondientes a los estímulos eléctricos y visuales (**Figura 13**, abajo), las respuestas presentaron una deflexión negativa de localización central a aproximadamente 145 ms para el grupo de control y 102 ms para el grupo de pacientes. Para estas latencias, también puede observarse una activación en las regiones occipitales. A aproximadamente 260 ms (controles: 269 ms; pacientes: 264 ms) en la región central, puede observarse una deflexión positiva. Las respuestas al segundo estímulo presentan cambios en las latencias, siendo estas más largas para el grupo de pacientes (negativo: 111 ms y positiva: 297 ms), y menores para el pico negativo (108 ms) y más largas para el pico positivo (317 ms) para el grupo de control. También puede observarse una reducción en las amplitudes entre el primer y segundo estímulo.

Finalmente, para las respuestas a la estimulación en tres modalidades en simultáneo (**Figura 14**), puede observarse una deflexión positiva a los 111 ms para el grupo de control y 109 ms para el grupo de pacientes, seguida por una deflexión positiva a los 213 ms para controles y 205 ms para pacientes, ambas de localización central. Las respuestas al segundo estímulo pueden observarse a los 111 y 198 ms para el grupo de control y 115 y 208 ms para el grupo de pacientes. Se observa una clara reducción de amplitud en la respuesta al segundo estímulo comparado con el estímulo precedente.

Las amplitudes pico-pico de las respuestas a todos los tipos de estimulación descritas, tanto al primero como al segundo estímulo, fueron sometidas al análisis estadístico correspondiente. Los resultados de este arrojaron diferencias estadísticamente significativas en las amplitudes del primer estímulo versus el segundo ($F_{1,597.85} = 322.98, p < 0.001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (pacientes vs. controles)

($F_{1,24.53} = 0.00416, p = 0.949$) ni entre los distintos tipos de estímulos ($F_{2,3,95} = 1.4, p = 0.345$), así como tampoco interacciones entre las variables.

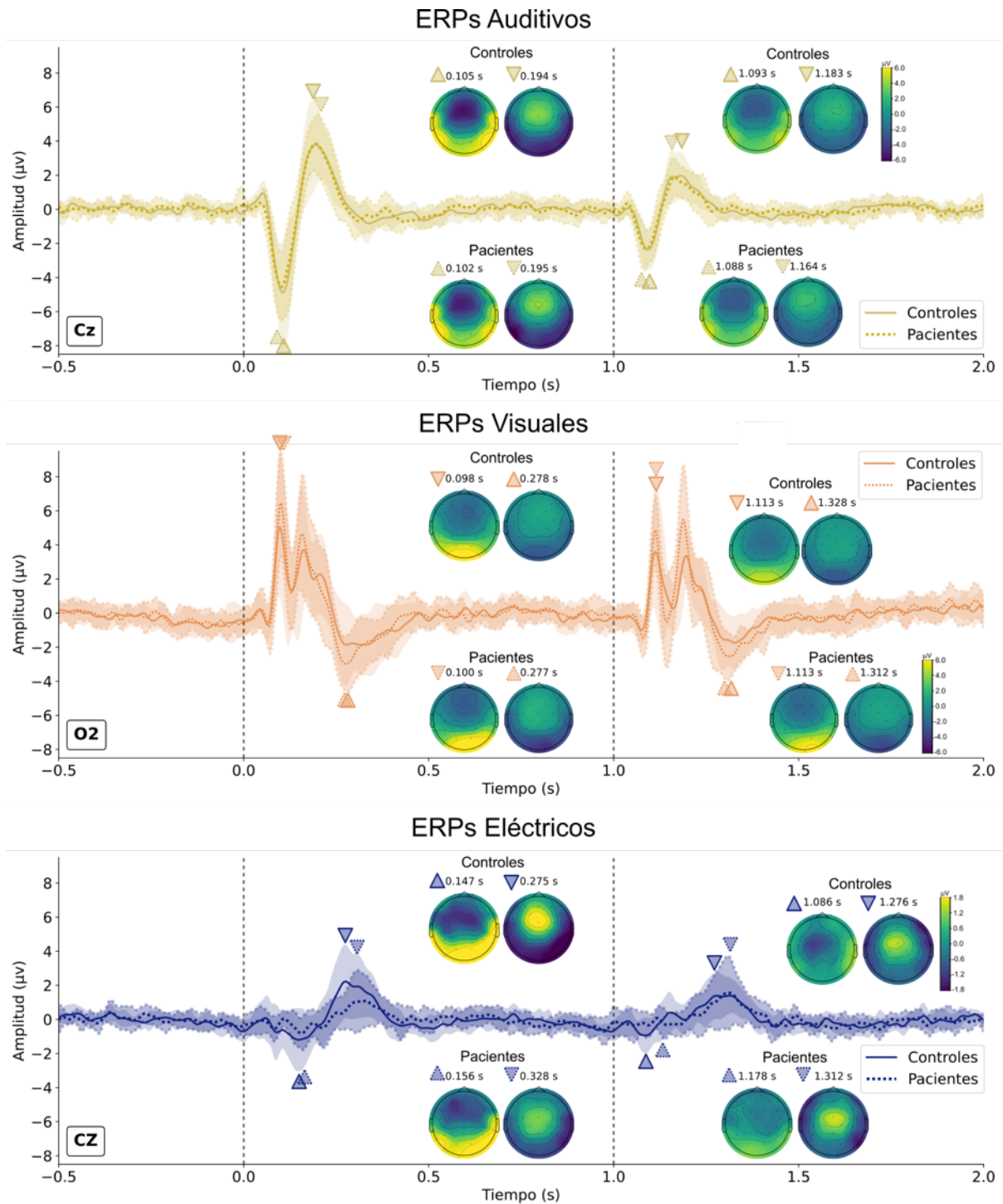


Figura 12: Potenciales evocados unimodales a estímulos auditivos (arriba), visuales (centro) y eléctricos (abajo). El promedio de las respuestas a los estímulos unimodales del grupo de control se muestra en línea sólida, y del grupo de pacientes en línea punteada. El sombreado corresponde al desvío estándar de la señal. Cada gráfico está acompañado de la representación topográfica correspondiente a los picos marcados con flechas. Se muestran las respuestas en Cz para los estímulos auditivos y eléctricos, y en O2 para los estímulos visuales.

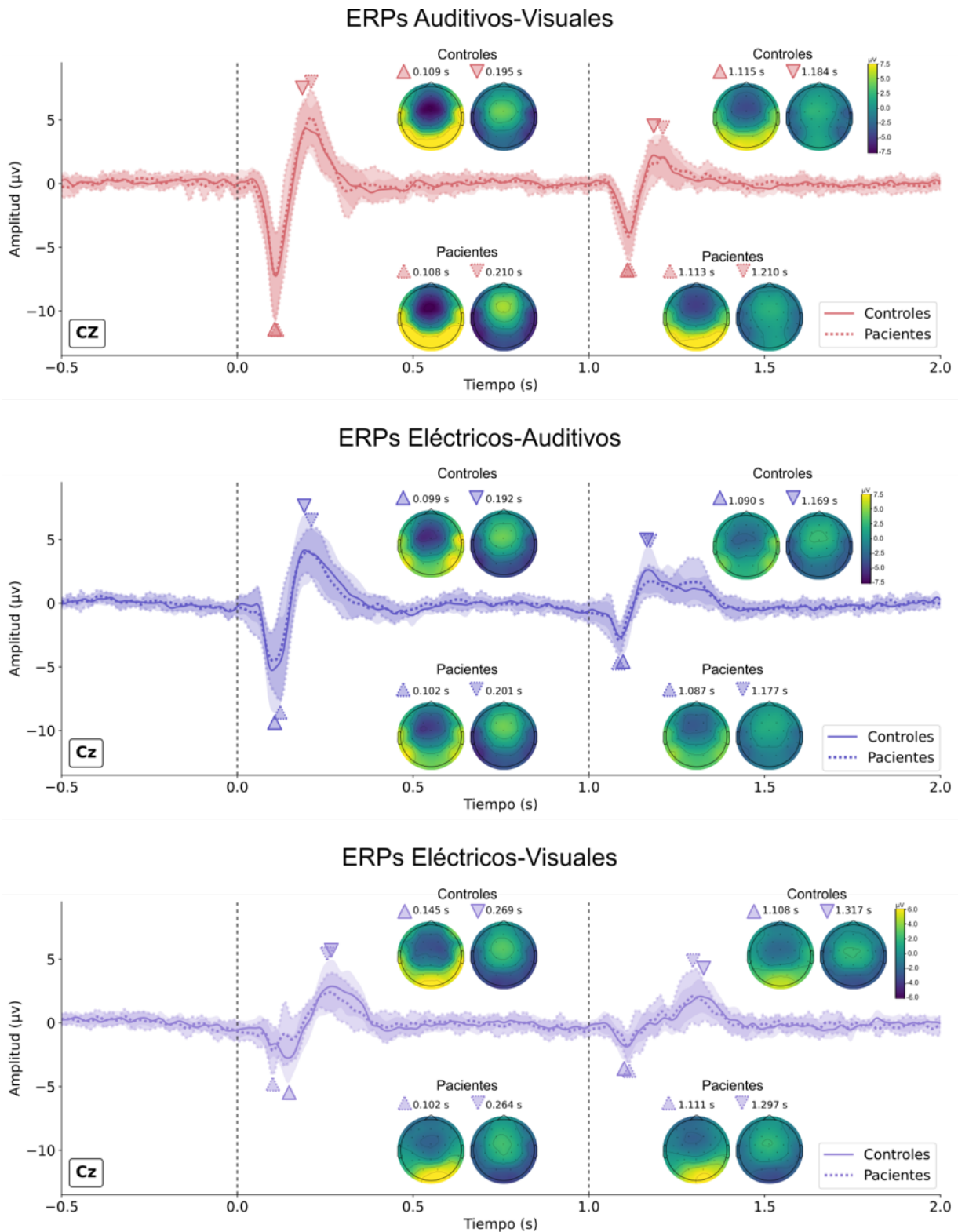


Figura 13: Potenciales evocados bimodales a estímulos auditivos-visuales (arriba), eléctricos-auditivos (centro) y eléctricos-visuales (abajo). El promedio de las respuestas a los estímulos unimodales del grupo de control se muestra en línea sólida, y del grupo de pacientes en línea punteada. El sombreado corresponde al desvío estándar de la señal. Cada gráfico está acompañado de la representación topográfica correspondiente a los picos marcados con flechas. Se muestran las respuestas en Cz para todos los tipos de estímulos.

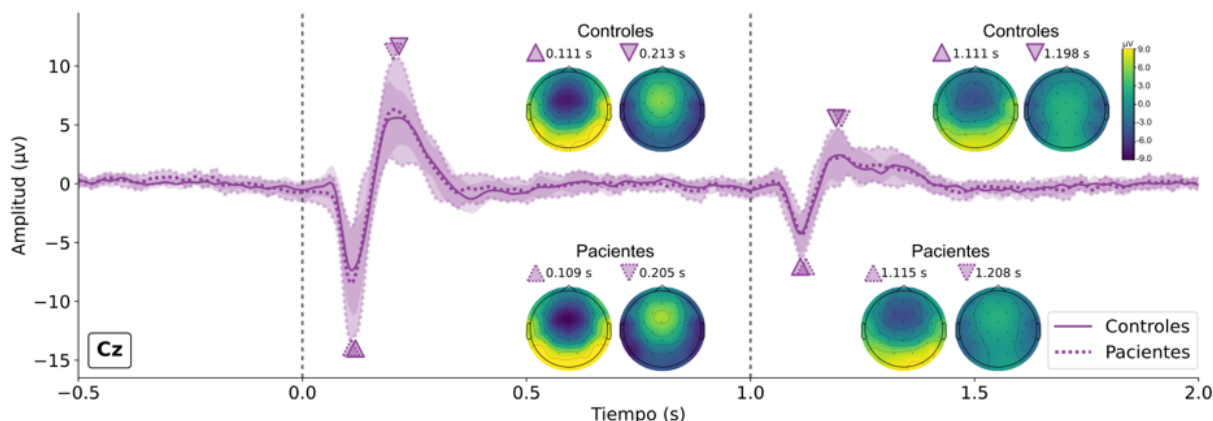


Figura 14: Potenciales evocados trimodales a estímulos auditivos-eléctricos-visuales El promedio de las respuestas a los estímulos unimodales del grupo de control se muestra en línea sólida, y del grupo de pacientes en línea punteada. El sombreado corresponde al desvío estándar de la señal. El gráfico está acompañado de la representación topográfica correspondiente a los picos marcados con flechas. Se muestran las respuestas en Cz.

Componente no específica (C)

En la **Figura 15** puede observarse la componente no específica para un electrodo de localización central, tanto para el grupo de control como para el de pacientes. No se observan deflexiones positivas o negativas claras que puedan ser detectadas para un posterior análisis estadístico.

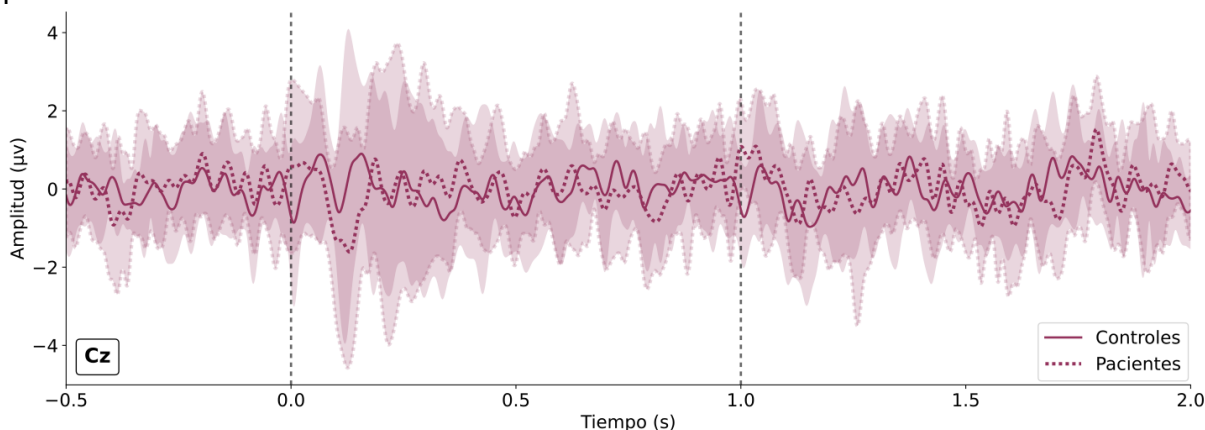


Figura 15: Componente no específica (C). Forma de onda promediada en Cz para los participantes del grupo de control (línea sólida) y del grupo de pacientes (línea punteada).

Conclusiones y discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo explorar, a través de una combinación de medidas conductuales y neurofisiológicas, posibles biomarcadores cognitivos y sensoriales en pacientes con fibromialgia. Para ello se realizaron dos estudios principales: uno orientado a la memoria de trabajo visual y otro enfocado en el procesamiento sensorial multimodal.

En el primero se buscó examinar el desempeño en memoria de trabajo visual mediante dos paradigmas clásicos: la tarea de detección de cambios y la tarea n-back. En la primera se calculó el parámetro K, que integra aciertos y falsas alarmas y constituye un índice de la capacidad de memoria visual. Mientras que en población sana se reportan valores en torno a tres ítems, los resultados mostraron que las pacientes con fibromialgia alcanzaron un valor significativamente menor (1.9 [1.08]) en comparación con las voluntarias sanas (2.64 [1.55]). Este hallazgo indica una reducción objetiva en la capacidad de memoria visual y sugiere que el parámetro K podría ser considerado un potencial biomarcador para la detección de déficits cognitivos en esta población. En cuanto a los tiempos de respuesta, se observó el aumento esperado en función de la carga cognitiva en ambos grupos, sin diferencias significativas, aunque las pacientes tendieron a mostrar respuestas más lentas.

A nivel electrofisiológico, se analizó la Actividad de Retraso Contralateral (CDA), componente relacionado con el mantenimiento de información en memoria de trabajo. Aunque se obtuvo la morfología esperada, no se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles. Una posible explicación reside en que la CDA fue calculada únicamente a partir de respuestas correctas, lo cual redujo el número de ensayos y la sensibilidad estadística del análisis. En la tarea n-back, por su parte, tampoco se observaron diferencias entre los grupos, ni en las medidas conductuales ni en las neurofisiológicas. Este resultado contrasta con investigaciones que han reportado déficits en fibromialgia utilizando este paradigma. Entre las posibles explicaciones se encuentra el hecho de que los pacientes de este estudio no presentaban un estado de exacerbación de síntomas al momento de la evaluación, sino un nivel de dolor cotidiano más estable, lo que podría haber favorecido su desempeño. Asimismo, es posible que tareas altamente estructuradas como el n-back no capten las dificultades que los pacientes experimentan en la vida diaria, donde factores como la fatiga, la distracción o el contexto emocional pueden desempeñar un rol crucial. En conjunto, el estudio de memoria de trabajo sugiere que los déficits cognitivos en fibromialgia pueden ser detectables con ciertas tareas específicas, pero no necesariamente con todas, y que el parámetro K de la tarea de detección de cambios constituye un hallazgo prometedor.

El segundo estudio se orientó al análisis de respuestas corticales frente a estímulos unimodales (auditivos, visuales y eléctricos), bimodales y trimodales. La hipótesis de partida fue que las pacientes con fibromialgia presentarían una mayor amplitud de los potenciales relacionados con eventos y una menor habituación, en línea con la teoría de sensibilización central. Sin embargo, los resultados no confirmaron esta predicción: no se encontraron diferencias significativas en amplitudes de respuesta, en patrones de habituación ni en los reportes subjetivos de saliencia entre pacientes y controles. La única diferencia observada se relacionó con la intensidad percibida de la estimulación eléctrica, que fue mayor en el grupo de pacientes. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones en el procesamiento sensorial en fibromialgia pueden no manifestarse en condiciones experimentales controladas y simples, sino en contextos más complejos que involucren atención, fatiga o carga emocional. De esta manera, los déficits sensoriales podrían ser más dependientes del contexto que de la mera exposición a estímulos aislados. Cabe señalar que las pacientes no interrumpieron su medicación habitual durante el experimento, lo cual constituye un factor de confusión relevante, ya que pudo atenuar diferencias en las respuestas corticales. No obstante, garantizar el bienestar de las participantes resultó prioritario desde el punto de vista ético.

El presente trabajo debe entenderse como un estudio de fase 1, es decir, exploratorio, orientado a la identificación de posibles biomarcadores de utilidad futura más que a la confirmación de hipótesis. Entre sus principales fortalezas se destaca la integración de medidas conductuales y neurofisiológicas, que permite un abordaje más amplio de los mecanismos cognitivos y sensoriales en fibromialgia. Asimismo, se emplearon paradigmas validados internacionalmente, lo que favorece la comparación con investigaciones previas. Los resultados sobre la capacidad de memoria visual ofrecen un aporte novedoso y posicionan al parámetro K como un candidato inicial para la identificación de biomarcadores cognitivos en esta población. Entre las limitaciones se encuentran el tamaño muestral reducido, el hecho de que la muestra estuvo compuesta exclusivamente por mujeres y el uso de medicación habitual en las pacientes. A ello se suma que los paradigmas aplicados, por su carácter altamente controlado, pueden no reflejar de manera fiel las condiciones reales en que emergen las dificultades cognitivas y sensoriales de la vida cotidiana.

De cara al futuro, resulta necesario replicar estos hallazgos en muestras más amplias y heterogéneas, avanzar hacia fases posteriores de validación de biomarcadores e incorporar paradigmas experimentales más ecológicos que incluyan condiciones de distracción, fatiga o carga emocional. Esto permitiría capturar de manera más realista los déficits que los pacientes describen en su vida diaria y contribuir al desarrollo de herramientas útiles para el diagnóstico y seguimiento clínico.

En conclusión, los cuestionarios de autoevaluación confirmaron una mayor carga sintomática en pacientes con fibromialgia en comparación con los controles. A nivel cognitivo se encontró una reducción objetiva en la capacidad de memoria visual, lo que convierte al parámetro K de la tarea de detección de cambios en un hallazgo especialmente relevante y en un posible biomarcador inicial. En contraste, los estudios sensoriales no mostraron diferencias significativas en amplitudes ni en habituación, lo que sugiere que las alteraciones del procesamiento sensorial en fibromialgia podrían depender más del contexto que de la respuesta a estímulos simples. En síntesis, este trabajo aporta evidencia preliminar acerca de déficits cognitivos objetivos en fibromialgia, señala la necesidad de paradigmas más sensibles y ecológicos y sienta las bases para avanzar hacia el desarrollo y validación de biomarcadores con relevancia clínica.

Indicadores de producción

Presentación en congresos nacionales

1° Jornada Intercongreso de Medicina del Dolor (1 y 2 de noviembre de 2024, Santa Fe, Argentina). Tipo de participación: disertante. Título: "Últimos avances en Investigación en Fibromialgia en el Litoral"

Presentación en congresos internacionales

1° Latin American Pain School (9 y 10 de enero de 2024, Santiago, Chile) Tipo de participación: Expositora. Título: "Development of biomarkers based on the analysis of sensorimotor responses for fibromyalgia differential diagnosis"

IASP 2024 World Congress on Pain (5 al 9 de agosto de 2024, Ámsterdam, Países Bajos) Tipo de participación: Póster. Título: "Towards a Quantitative Assessment of Fibrofog in Fibromyalgia Patients: Preliminary Results"

Bibliografía

- Ablin, J. N. (2025). Fibromyalgia: Are you a genetic/environmental disease? *PAIN Reports*, 10(3), e1256. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001256>
- Adam, K. C. S., Robison, M. K., & Vogel, E. K. (2018). Contralateral Delay Activity Tracks Fluctuations in Working Memory Performance. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(9), 1229-1240. <https://doi.org/10.1162/jocn.a.01233>
- Alanoğlu, E., Ulaş, U. H., Özdağ, F., Odabaşı, Z., Çakıcı, A., & Vural, O. (2005). Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, 25(5), 345-349. <https://doi.org/10.1007/s00296-004-0443-3>
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M.-A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., & Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 20(6), 611-628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>
- Colombo, B., Zanella, E., Galazzi, A., & Arcadi, P. (2025). The Experience of Stigma in People Affected by Fibromyalgia: A Metasynthesis. *Journal of Advanced Nursing*, jan.16773. <https://doi.org/10.1111/jan.16773>
- Cowan, N. (2001). The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 87-114. <https://doi.org/10.1017/S0140525X01003922>
- De Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., Iannone, F., Lamberti, P., & Livrea, P. (2011). Laser-Evoked Potentials Habituation in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 12(1), 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.06.004>
- Dizner-Golab, A., Lisowska, B., & Kosson, D. (2023). Fibromyalgia – etiology, diagnosis and treatment including perioperative management in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*, 61(2), 137-148. <https://doi.org/10.5114/reum/163094>
- Farina, F. R., Pragulbickaitė, G., Bennett, M., Judd, C., Walsh, K., Mitchell, S., O'Connell, R. G., & Whelan, R. (2020). Contralateral delay activity is not a robust marker of cognitive function in older adults at risk of mild cognitive impairment. *European Journal of Neuroscience*, 51(12), 2367-2375. <https://doi.org/10.1111/ejn.14652>
- Findeisen, K., Guymer, E., & Littlejohn, G. (2025). Neuroinflammatory and Immunological Aspects of Fibromyalgia. *Brain Sciences*, 15(2), 206. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020206>
- Finnigan, S., O'Connell, R. G., Cummins, T. D. R., Broughton, M., & Robertson, I. H. (2011). ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging. *Psychophysiology*, 48(5), 601-611. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01128.x>
- Gondan, M., & Röder, B. (2006). A new method for detecting interactions between the senses in event-related potentials. *Brain Research*, 1073-1074, 389-397. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.050>
- Heidari, F., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(9), 1527-1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>
- Kocyigit, B., & Akyol, A. (2022). Fibromyalgia syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology*, 60(6), 413-421. <https://doi.org/10.5114/reum.2022.123671>

- Lorenz, J. (1998). Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 57(8), S19-S22. <https://doi.org/10.1007/s003930050228>
- Luria, R., Balaban, H., Awh, E., & Vogel, E. K. (2016). The contralateral delay activity as a neural measure of visual working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 62, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.003>
- Mercado, F., Ferrera, D., Fernandes-Magalhaes, R., Peláez, I., & Barjola, P. (2022). Altered Subprocesses of Working Memory in Patients with Fibromyalgia: An Event-Related Potential Study Using N -Back Task. *Pain Medicine*, 23(3), 475-487. <https://doi.org/10.1093/pm/pnab190>
- Montoya, P., Pauli, P., Batra, A., & Wiedemann, G. (2005). Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 9(3), 293-293. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.07.012>
- Picton, T. W., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1976). Habituation and Attention in the Auditory System. En W. D. Keidel & W. D. Neff (Eds.), *Auditory System: Vol. 5 / 3* (pp. 343-389). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-66082-5_8
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
- Rouder, J. N., Morey, R. D., Morey, C. C., & Cowan, N. (2011). How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18(2), 324-330. <https://doi.org/10.3758/s13423-011-0055-3>
- Shalchy, M. A., Pergher, V., Pahor, A., Van Hulle, M. M., & Seitz, A. R. (2020). N-Back Related ERPs Depend on Stimulus Type, Task Structure, Pre-processing, and Lab Factors. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14, 549966. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.549966>
- Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., Geminiani, G. C., Torta, R., & Castelli, L. (2015). Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence. *Arthritis Care & Research*, 67(1), 143-150. <https://doi.org/10.1002/acr.22403>
- Wiegand, I., Hennig-Fast, K., Kilian, B., Müller, H. J., Töllner, T., Möller, H.-J., Engel, R. R., & Finke, K. (2016). EEG correlates visual short-term memory as neuro-cognitive endophenotypes of ADHD. *Neuropsychologia*, 85, 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.011>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113-1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600-610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The American college of rheumatology 1990 criteria for

the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160-172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>

Young, E. L., Mista, C. A., Jure, F. A., Andersen, O. K., & Biurrun Manresa, J. A. (2022). An analytical method to separate modality-specific and nonspecific sensory components of event-related potentials. *European Journal of Neuroscience*, 56(7), 5090-5105. <https://doi.org/10.1111/ejn.15798>

PID 6242

Denominación del Proyecto

Estudio de la respuesta sensoriomotora de pacientes con fibromialgia

Unidad de ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Cátedra, Área o disciplina científica

Centro de Ingeniería en Rehabilitación e Investigaciones Neuromusculares y Sensoriales

Instituciones intervinientes públicas o privadas

Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos Fundación Centro de Medicina Nuclear y Molecular Entre Ríos. Fibromialgia Entre Ríos Asociación Civil.

Contacto: yanina.atum@uner.edu.ar

Integrantes del proyecto

Director/a

Atum, Yanina Verónica (FI-UNER)

Codirector/a

Young, Elizabeth Loreley (FI-UNER)

Integrantes internos/docentes UNER

BIURRUN MANRESA, José Alberto (FI-UNER); MISTA, Christian Ariel (FI-UNER); MOGLIA, Belén (FI-UNER). Integrante alumno de postgrado: ARÉVALO, Diego
Becarias vinculadas al PID: PICCARD, Daiana Florencia

Fecha de iniciación y finalización efectivas

01/09/2023 y 31/08/2025

Aprobación del Informe Final mediante resolución C.S. N°429/25 (12-12-2023)